

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, заведующей лабораторией персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН) (Новосибирск) Лифшиц Галины Израилевны на диссертационную работу Тимощенко Ольги Владимировны на тему «Белок Клото: клинико-биохимические и генетические аспекты при сердечно-сосудистых заболеваниях у мужчин Западной Сибири», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Кардиоваскулярные заболевания в настоящее время остаются существенной проблемой здравоохранения. Среди причин, способствующих их развитию, выделяют многочисленные факторы риска. Важную роль в патогенезе атеросклероза играют липидные, воспалительные, эндотелиально-дисфункциональные и окислительные изменения. Белок Клото, который, по мнению ряда авторов, может подавлять окислительный стресс и воспаление – центральные процессы атеросклероза, привлекает к себе всеобщее внимание. В связи с этим, необходимы исследования, направленные на понимание патогенетических механизмов формирования атеросклеротических поражений сосудистой стенки. Крайне актуальным является и поиск ассоциаций содержания белка Клото с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как артериальная гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, курение и физическая активность.

Диссертация О.В. Тимощенко как раз и посвящена важной проблеме фундаментальной кардиологии – комплексному изучению связей содержания белка Клото крови с кардиометаболическими факторами риска у мужчин с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и сахарным диабетом, что делает ее, несомненно, важной.

## **Общая методология и методы диссертационной работы**

Дизайном диссертационной работы является одномоментное клиническое наблюдательное исследование с анализом анамнестических и демографических данных, информации о семейном анамнезе, медикаментозном лечении, употреблении алкоголя и курении, физической нагрузке, антропометрических измерений, гемодинамических показателей, лабораторных исследований.

Всего в исследовании участвовало 178 мужчин в возрасте 50-65 лет (I возрастная группа) и старше 80 лет (II возрастная группа). Из них была сформирована основная группа (лица, у которых развились ишемическая болезнь сердца и/или артериальная гипертензия и/или сахарный диабет 2 типа) и группа сравнения (лица, у которых отсутствовали ишемическая болезнь сердца и/или артериальная гипертензия и/или сахарный диабет 2 типа).

Важно отметить, что проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs9536314 гена Клото с целью оценки ассоциаций его аллелей и генотипов с уровнем белка Клото в крови и рядом биохимических и клинических показателей.

Применены современные статистические методы исследования.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Объем выполненных Тимощенко О.В. исследований достаточен для получения репрезентативных результатов. Методология работы, принципы выделения групп четко сформулированы, соответствуют имеющемуся клиническому материалу, ее целям и задачам. Дизайн работы хорошо продуман и спланирован.

Преимуществом данной работы является то, что наряду с исследованием белка Клото крови одновременно проводилось клинико-биохимическое обследование пациентов не только в группах лиц с

ишемической болезнью сердца и без ишемической болезни сердца по типу «случай-контроль», но и в подгруппах мужчин с артериальной гипертонией и без гипертонии, с сахарным диабетом 2 типа и без диабета.

Работа выполнена на хорошем методическом уровне с использованием современных информативных методов исследования. Проведен полноценный анализ данных по изучаемой проблеме. Адекватная статистическая обработка данных позволяет говорить об обоснованности и достоверности полученных результатов. Результаты исследования обобщены в четырех защищаемых научных положениях. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам и цели. На основании полученных результатов даны практические рекомендации.

**Научная новизна результатов и положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые в России на современном научном и методическом уровне проведено исследование белка Клото в крови с целью выявления его ассоциаций с кардиометаболическими факторами риска и биохимическими показателями у мужчин с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и сахарным диабетом. В результате проведенных исследований были получены новые данные об изменениях белка Клото, выраженность которых ассоциирована с некоторыми кардиометаболическими факторами риска у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Тимощенко О.В. было отмечено, что при наличии сахарного диабета 2 типа, ожирения, сниженной физической активности у мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией белок Клото в крови ниже. Впервые в России выполнено исследование по оценке полиморфизма гена Клото с целью поиска ассоциаций с уровнем белка Клото в крови и рядом биохимических и клинических показателей.

Впервые в России в работе была изучена частота аллелей (T и G) и генотипов (TT, TG и GG) полиморфизма rs9536314 гена Клото у мужчин с

ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией, и уровни белка Клото, в зависимости от генотипов полиморфизма rs9536314 гена Клото.

В целом, полученные данные открывают новые перспективы в разработке способов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с помощью белка Клото.

### **Теоретическая и практическая значимости работы**

Полученные в диссертационной работе результаты значимы для науки и практики. Автору удалось расширить представления о белке Клото крови и его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заслуживают внимания новые данные об изменениях уровней белка Клото в крови, которые ассоциированы с наличием сахарного диабета, ожирением, уровнем физической активности у мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. Также интересным представляется снижение белка Клото у мужчин с сахарным диабетом и при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Полученные автором результаты могут быть использованы для проведения фундаментальных исследований, с целью выявления лиц с низким уровнем белка Клото, как возможного маркера сниженной функции почек и мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Выявленные диссертантом особенности уровней белка Клото в зависимости от наличия ожирения и физической активности у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией открывают перспективы для разработки новых лечебно-профилактических методов.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертация построена по традиционному типу. Материалы диссертации представлены на 155 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение,

выводы, практические рекомендации, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 7 рисунками, которые систематизируют материал и облегчают восприятие проведенных обобщений.

Во введении подробно изложена актуальность исследования, четко формулируется цель и задачи, приводятся данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, личном вкладе автора, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Ввиду многоплановости работы он достаточно объемный. Обзор дает довольно полное представление о современном состоянии исследований в данной области и наглядно свидетельствует о том, что диссертант ориентируется в современной литературе по рассматриваемым вопросам, на основании чего можно сделать вывод об актуальности тех исследований, которые проведены автором.

В главе «Материалы и методы» приводится клиническая характеристика пациентов, широкий спектр используемых методик лабораторных исследований, распределение обследованных мужчин по клиническим группам представлено в виде подробной схемы. Используемые автором методы современные, доступны, стандартизованы и информативны.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из подразделов, посвященных исследованиям по отдельным направлениям работы. Каждый подраздел главы наглядно иллюстрирован, что упрощает восприятие. Подобный подход позволяет проследить логику исследования. Большой, тщательно проработанный с использованием адекватных методов материал, дал основания для важных практических выводов,

продемонстрировав преемственность научной новизны и практической значимости.

В обсуждениях результатов автор проводит сравнение собственных результатов и ранее полученных данных по рассматриваемой тематике в литературе.

Заключение содержит основные итоги проведенного исследования. Завершают диссертацию выводы, основанные на результатах анализа полученных в ходе исследования данных, все они отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. На основании полученных результатов сформулированы практические рекомендации.

Результаты научно-исследовательской работы были доложены на международных и всероссийских конференциях. Автор имеет достаточное количество печатных работ (12 публикаций, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, из них 1 статья, индексируемая в Scopus), которые в полной мере освещают основные положения диссертации. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности.

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс в отделе образования «НИИТПМ– филиала ИЦиГ СО РАН» по специальностям: кардиология, клиническая лабораторная диагностика, генетика, эндокринология и терапия; а также в клиническую практику «НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН».

Основные результаты научно-исследовательской работы широко обсуждены на конференциях и конгрессах различного уровня, в частности на Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2018; Санкт-Петербург, 2021); Конгрессах Европейского общества по атеросклерозу (Маастрихт, 2019; виртуальных конгрессах 2020, 2021).

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. С чем связываете положительную корреляцию уровня белка Клото и возрастом у пациентов с ИБС?
2. По каким критериям отбирали пациентов из группы исследования для генетического анализа? Почему из выборки 178 человек исследовано 69 образцов?
3. Каков может быть механизм повышения уровня белка Клото при приёме препаратов, блокирующих РААС?
4. Так как у большинства пациентов в группе исследования наблюдалось сочетание ИБС, АГ и СД, как определяли вклад и значимость каждого фактора риска/заболевания в уровни белка Клото?

Высказанные замечания и вопросы не являются критическими, носят дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

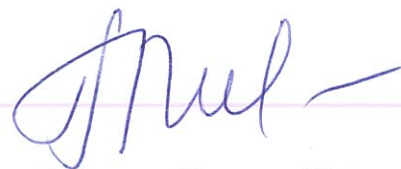
### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Тимощенко О. В. на тему «Белок Клото: клинико-биохимические и генетические аспекты при сердечно-сосудистых заболеваниях у мужчин Западной Сибири», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченным научным трудом, в котором на основании выполненных результатов сформулированы теоретические положения и практические разработки, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии перспективного научного направления в фундаментальной кардиологии – изучение белка Клото при сердечно-сосудистых заболеваниях, что имеет важное теоретическое и практическое значение.

Представленная диссертационная работа по своей актуальности, объемам выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. №995, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор, Тимощенко Ольга Владимировна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,  
заведующая Лабораторией  
персонализированной медицины  
Института химической биологии и  
фундаментальной медицины СО РАН



Лифшиц Галина Израилевна

Ученый секретарь Института  
химической биологии и  
фундаментальной медицины СО РАН

Кандидат химических наук

« 16 » февраля 2022 г.



Нестряков Павел Ефимович

**Контактная информация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, д. 8.

Телефон: 8(383)- 363-51-50, e-mail: [gl62@mail.ru](mailto:gl62@mail.ru)