

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Тыренко Вадима Витальевича на диссертационную работу Шавшина Дмитрия Александровича “Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и молекулярно-генетические детерминанты метаболического синдрома в выборке жителей города Калининграда”, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:

14.01.05 – кардиология

Актуальность исследования

Широкомасштабные исследования последних десятилетий показали, что в популяции взрослого населения метаболический синдром (МС) выявляется у 10%-30% населения в зависимости от ее особенностей и используемых критериев диагностики МС. В России его распространенность варьирует от 20 до 35%, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще и с возрастом число больных увеличивается. Как отмечено в Российских клинических рекомендациях по ведению больных с метаболическим синдромом 2013г., факторами, предрасполагающими к развитию МС, являются генетическая предрасположенность, пожилой возраст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие факторы (малоподвижный образ жизни, преобладание жирной пищи в рационе), низкий социально-экономический статус.

Интерес к оценке частоты встречаемости и характера метаболического синдрома и его ассоциации с генами *FTO* rs9939609, *SLC30A8* rs13266634, *TCF7L2* rs12255372 у жителей города Калининграда обусловлен прежде всего тем, что эта популяция является специфичной и сформирована из мигрантов России послевоенного времени (1940х годов и последующих лет). Данные литературы по выявлению зависимости и связи между данными полиморфными вариантами исследуемых генов и развитием метаболического синдрома и его компонентов противоречивы, учитывая, что данных исследований в популяции

жителей города Калининграда не проводилось. Таким образом, цель и задачи диссертационного исследования Д.А. Шавшина представляются актуальными и обоснованными.

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

Научные положения диссертационной работы Д.А. Шавшина в достаточной степени обоснованы, поскольку базируются на глубоком и всестороннем анализе существующей литературы по данной проблематике, хорошо очерченном клиническом материале (312 пациентов различных возрастных групп) и современных методах исследования, включавших социально-демографические характеристики, характеристики образа жизни, антропометрические показатели, оценку показателей липидного и углеводного обменов и выделение ДНК с помощью полимеразноцепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе ABI 7500 (Applied Biosystems, США) с выделением различных генотипов гена FTO и гена SLC30A8. Распространенность компонентов метаболического синдрома и их сочетаний в городе Калининграде оценена по современным критериям JIS 2009 года. Диагностика наличия артериальной гипертензии оценена по рекомендациям Российского общества кардиологов и Европейского общества кардиологов, а нарушения углеводного обмена оценены по критериям, предложенным комитетом экспертов ВОЗ (от 1999г). Комплекс методов исследования адекватен поставленным целям и задачам.

Проведенная статистическая обработка данных адекватна поставленным задачам и соответствует требованиям клинической эпидемиологии и биостатистики.

Научная новизна полученных результатов, их ценность для науки и практики

Автором установлена распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в выборке жителей города Калининграда и выявлено, что наиболее распространенными являлись гиперхолестеринемия, курение, абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия.

В диссертации впервые установлена распространенность отдельных генотипов исследуемых генов с учетом половой, возрастной принадлежности и наличия метаболического синдрома и его компонентов.

Автором получены данные о распространенности основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в выборке жителей города Калининграда и отдельных генотипов генов *FTO* rs9939609, *SLC30A8* rs13266634, *TCF7L2* rs12255372 с учетом наличия или отсутствия метаболического синдрома и его компонентов.

Автором продемонстрированы ассоциации определенных компонентов метаболического синдрома с АА генотипом гена *FTO* rs9939609 и с СТ генотипом гена *SLC30A8* rs13266634.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 - в журналах перечня ВАК Министерства образования и науки РФ. Материалы исследования обсуждены на различных конференциях и конгрессах регионального и федерального уровней, таких как Всероссийская научно-практическая конференция «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов (Санкт-Петербург, 2010г.), «От фундаментальных исследований к инновационным медицинским технологиям» (Санкт-Петербург, 2010г.), «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2011г.), 21й Европейский конгресс по Артериальной гипертензии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Милан, 2011г.) и внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» («СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»)

Минздрава России, лечебный процесс ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России (г. Калининград).

Практическая значимость проведенного исследования

Полученные автором данные указывают на необходимость проведения скрининга отдельных компонентов метаболического синдрома и изучаемых генотипов и аллелей генов. Целесообразно рекомендовать их применение в практической работе как профилактических центров на базе организаций, так и врачей поликлиники, что позволит проводить профилактику потенциально возможных нарушений метаболизма.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Рассматриваемая диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 135 страницах. Структура диссертации соответствует традиционному плану: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, шести глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 28 рисунками и 50 таблицами. Список литературы содержит 136 источников (25 – русскоязычных и 111 – зарубежных).

Во введении обоснована актуальность и описана степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведена методология и методы исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, апробация и внедрение результатов исследования.

В соответствии с целью исследования сформулировано 5 задач: определить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и оценить встречаемость метаболического синдрома и его отдельных компонентов в выборке жителей города Калининграда; изучить распределение генотипов гена, ассоциированного с ожирением и увеличением

массы жировой ткани, генотипов гена трансмембранного переносчика цинка 8 типа, генотипов гена, кодирующего фактор транскрипции 7; сопоставить распространенность различных генотипов гена у больных метаболическим синдромом и без метаболического синдрома в выборке жителей города Калининграда; сопоставить антропометрические показатели, уровни артериального давления, глюкозы крови и показатели липидного спектра крови у носителей различных генотипов; на основании комплексного анализа выявить молекулярно-генетические детерминанты метаболического синдрома и его компонентов в выборке жителей города Калининграда.

В главе 1 представлен обзор литературы, в котором приведены понятие о метаболическом синдроме, его определение, предрасполагающие факторы, патофизиологические аспекты его развития, методы диагностики и клиническое значение, представлены генетические аспекты в патогенезе развития метаболического синдрома. По результатам проведенного анализа литературы показано, что необходимо своевременно диагностировать все компоненты метаболического синдрома и вывести единую общемировую концепцию определения понятия метаболического синдрома для выработки тактики лечения уже не отдельных компонентов, а вероятнее всего синдрома в целом. Также в обзоре литературы обоснована актуальность определения молекулярно-генетических детерминант в развитии отдельных компонентов МС у жителей города Калининграда.

В главе 2 представлены материалы и методы исследования, включающие общую характеристику больных и дизайн исследования, критерии включения и исключения, подробно описана методика идентификации ДНК гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, гена трансмембранного переносчика цинка типа 8, гена, кодирующего фактор транскрипции 7, приведены критерии диагностики метаболического синдрома, методика определения индекса массы тела и методика статистической обработки полученных результатов.

В главе 3 представлена распространенность факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в выборке жителей города Калининграда, описана основная характеристика выборки в городе Калининграде. Респонденты были распределены на 5 подгрупп в зависимости от возраста, проведен анализ социально-демографической характеристики выборки, уровня доходов, образа жизни и представлен социально-демографический «портрет» «средне статистического» респондента выборки жителей города Калининграда. Представлена распространенность отдельных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в Калининграде, таких как курение, активный образ жизни, артериальная гипертензия, процент достижения целевого уровня артериального давления на фоне антигипертензивной терапии, абдоминальное ожирение, распространенность сочетания абдоминального ожирения с артериальной гипертензией, дислипидемия и нарушение углеводного обмена.

В 4 главе диссертантом приводится распространенность отдельных компонентов метаболического синдрома и их различных сочетаний в Калининграде. Выявлено, что самыми частыми компонентами метаболического синдрома являются абдоминальное ожирение (71,8%), артериальная гипертензия (68,6%), низкий уровень холестерина ЛПВП (43,3%) и гипертриглицеридемия (42,6%). Наиболее часто встречаемыми компонентами метаболического синдрома у женщин явились абдоминальное ожирение (76,4%), а у мужчин артериальная гипертензия (72,2%). Также выявлено, что с увеличением возраста увеличивалась распространенность всех компонентов метаболического синдрома, проведен анализ частоты встречаемости компонентов метаболического синдрома среди разных возрастных групп. Автором показано, что распространенность метаболического синдрома увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений в старшей возрастной группе, но значимо не отличалась между всеми возрастными группами, мужчины имели значимо выше распространенность метаболического синдрома по сравнению с женщинами в самой младшей и старшей возрастной группе. В дальнейшем автором

проводится корреляционный анализ различных компонентов метаболического синдрома.

В главе 5 оценивается ассоциация гена трансмембранного переносчика цинка типа 8, гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, гена, кодирующего фактор транскрипции 7 с отдельными компонентами метаболического синдрома в Калининграде. Представляется интересным выявленная ассоциация AA генотипа гена FTO в выборке жителей города Калининграда с более высоким уровнем глюкозы крови и показателей индекса массы тела.

В главе 6 автором проведена оценка ассоциации гена трансмембранного переносчика цинка типа 8, гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, гена, кодирующего фактор транскрипции 7 с метаболическим синдромом в выборке жителей города Калининграда. Выявлено, что носители С аллели гена SLC30A8 имели вероятность быть с абдоминальным ожирением в 2,3 раза чаще.

Представленные результаты не только констатированы, но и подвергнуты анализу в разделе «Обсуждение полученных результатов», придающем работе законченный вид.

Нельзя не отметить важность сформулированных практических рекомендаций, закономерно вытекающих из результатов диссертации. В частности, автор предлагается проведение генетического тестирования на носительство AA генотипа и аллелей А и Т полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, СТ генотипа и С и Т аллелей полиморфизма rs13266634 гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 для выявления пациентов из группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что позволит рано начать целевую немедикаментозную профилактику.

Содержание автореферата

В автореферате диссертации отражены актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, реализация результатов работы. Описаны структура и объем диссертации. В разделе «Содержание работы» приведены материалы и методы исследования, а также результаты работы. Автореферат также содержит выводы, практические рекомендации и список работ, опубликованных по теме диссертации. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям к его форме и объему.

В целом, диссертация Шавшина Дмитрия Александровича заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

При чтении диссертации возник **ряд вопросов, имеющих дискуссионный характер и не умаляющих достоинств работы:**

1. По данным проведенного Вами исследования, Вы предлагаете проводить генетический тест на носительство AA генотипа и аллелей А и Т полиморфизма rs9939609 гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани, СТ генотипа и С и Т аллелей полиморфизма rs13266634 гена трансмембранного переносчика цинка типа 8, что поможет выявить пациентов из группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и позволит рано начать целевую немедикаментозную профилактику. Как Вы считаете, у какой категории лиц следует проводить данное исследование и нуждаются ли эти пациенты в проведении ранней медикаментозной профилактики для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и если да, то какими лекарственными препаратами возможно проведение данной терапии?
2. У 46,8 % пациентов, включенных в Ваше исследование зафиксирована артериальная гипертензия, ряд из них получали антигипертензивную терапию, но лишь небольшая часть достигала целевых уровней артериальной гипертензии. Не удалось ли Вам на основе проведенного генетического анализа выявить генетические предикторы недостаточного ответа на проводимую антигипертензивную терапию?

Заключение

Таким образом, диссертация Шавшина Дмитрия Александровича «Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и молекулярно-генетические детерминанты метаболического синдрома в выборке жителей города Калининграда», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для современной кардиологии задачи – поиск молекулярно-генетических детерминант факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний для повышения эффективности их профилактики, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Начальник кафедры факультетской терапии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ,
доктор медицинских наук, профессор



В.В.Тыренко

« 1 » марта 2017 г.

Подпись профессора В.В.ТЫРЕНКО заверяю

« 1 » марта 2017 г.

Адрес организации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, д.6
Телефон: 8(812) 329-71-36;
E-mail: vmeda-nio@mail.ru

