

УТВЕРЖДАЮ

Ректор учреждения образования
«Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский
университет»
д.м.н., профессор

А.Н. Чуканов
« 18 » 06 2026 г.



ОТЗЫВ

оппонирующей организации учреждение образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
на диссертацию Левкович Татьяны Владимировны

«Ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II
степени: инструментальная и лабораторная характеристика, динамика и связь
с факторами сердечно-сосудистого риска», представленную к защите в совет
Д 03.18.09 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.05 – кардиология

В соответствии с пунктом 42 главы 6 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190) «Об утверждении Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», пунктам 44-46 Положения о совете по защите диссертаций, утвержденного Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.02.2005 № 19 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 19.08.2022 № 2), на основании решения Совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», в соответствии с приказом ректора учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» от 02.06.2026 № 40-нир 11.06.2026г. проведено собрание (протокол № 3 от 11.06.2026) профессорско-преподавательского состава кафедр учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»: внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, доказательной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПК и ПК, медицинской биологии и общей генетики, нормальной физиологии, общей врачебной практики, общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, патологической физиологии, пропедевтики внутренних болезней, психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК, факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК по

обсуждению диссертационной работы Левкович Татьяны Владимировны «Ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени: инструментальная и лабораторная характеристика, динамика и связь с факторами сердечно-сосудистого риска» по специальности 14.01.05 — кардиология. Диссертационная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет», научный руководитель Пронько Татьяна Павловна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Председатель научного собрания: Юпатов Геннадий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Эксперт по диссертации: Лоллини Владимир Альбертович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Секретарь научного собрания: Голюченко Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры доказательной медицины и клинической лабораторной диагностики учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Заседание научного собрания состоялось 11 июня 2026 года (начало – в 14.00) на конференц-зале учебного корпуса по адресу: г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

На заседании присутствовало 35 человек, из них 11 докторов медицинских наук, 1 доктор биологических наук, 17 кандидатов медицинских наук, 5 кандидатов биологических наук, 1 без ученой степени.

Заслушан доклад Т.В. Левкович, содержащий основные результаты исследования. Соискателю были заданы вопросы, на которые получены исчерпывающие ответы.

Выступил эксперт по диссертации В.А. Лоллини, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в докладе которого были изложены нижеперечисленные положения.

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Левкович Татьяны Владимировны «Ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II

степени: инструментальная и лабораторная характеристика, динамика и связь с факторами сердечно-сосудистого риска», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования, а также полученным результатам и научно-практической значимости соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки, пункту 3 «Эпидемиология и статистика болезней системы кровообращения, разработка методов первичной и вторичной профилактики, выявления болезней системы кровообращения, диспансерного наблюдения за контингентами больных», пункту 4 «Этиология и патогенез, факторы риска, генетика болезней системы кровообращения», пункту 5 «Диагностика болезней системы кровообращения с использованием клинических, лабораторных, биохимических, цитологических, генетических, патоморфологических, иммунологических, иммуногистохимических, цитогенетических, электрофизиологических, ультразвуковых, рентгенологических, эндоскопических, радиоизотопных и других методов исследования, а также с применением нагрузочных тестов (медикаментозных и немедикаментозных)», пункту 7 «Атеросклероз, факторы риска, клинические проявления и диагностика при различных локализациях, профилактика и лечение», пункту 13 «Артериальная гипертензия (первичная и вторичная) и гипотензия», пункту 16 «Заболевания аорты, артериального и венозного русла», пункту 23 «Возрастные, половые, этнические особенности патологии системы кровообращения», пункту 32 «Кардиология использует знания и методы сопутствующих специальностей: морфологии, биохимии, генетики, физиологии, биофизики, молекулярной биологии, кардиохирургии и рентгенэндоваскулярной хирургии и других для решения собственных задач – раскрытия причин и механизмов развития патологии сердечно-сосудистой системы, разработки методов диагностики и лечения болезней системы кровообращения» областей исследования паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 16 января 2019 года № 16. Название работы соответствует содержанию, отражает суть цели, задач, выдвинутых на защиту положений, основных результатов и выводов.

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2021-2025 годы, утвержденному Указом Президента от 07.05.2020 №156.

Диссертационное исследование выполнено в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках научно-исследовательской работы БРФФИ № M23-078 «Роль полиморфизмов генов ТФР β 1, коллагена IV типа, эндотелина-1 и вазоактивных биомаркеров в ремоделировании артерий у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией (срок выполнения: 02.05.2023–31.03.2025, № государственной регистрации 20231292) и научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гродненский

государственный медицинский университет» «Ассоциация модифицируемых и немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с параметрами жесткости артерий, определяющих синдром раннего сосудистого старения у лиц разных возрастных категорий» (срок выполнения: 01.01.2021–30.12.2025, номер государственной регистрации 20213715).

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Проведенные автором исследования и достигнутые результаты являются оригинальными, имеют высокую научную и практическую значимость. В диссертационной работе получен ряд новых результатов. В частности, впервые в Республике Беларусь у мужчин 30–49 лет с артериальной гипертензией (АГ) I и II степени проведена комплексная оценка ремоделирования артерий эластического, мышечно-эластического и мышечного типов с использованием современных инструментальных методов (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, индекс аугментации, каротидно-радиальная скорость распространения пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа, выявление атеросклеротических бляшек) и лабораторных маркеров (трансформирующий фактор роста $\beta 1$, коллаген IV типа, эндотелин-1). Доказано, что у пациентов с АГ II степени уже в возрасте 30–39 лет формируются признаки неблагоприятного ремоделирования артерий, а у лиц с АГ I степени в возрасте 40–49 лет достоверно чаще выявляется атеросклероз сонных артерий.

Впервые изучены особенности распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов C(-509)T, T869C, G915C гена TGF β 1, A110186299G гена COL4A1 (исследованы впервые в Республике Беларусь) и G5665T гена EDN1 у мужчин с АГ и в контрольной группе. Установлены ассоциации носительства генотипов CC (C(-509)T) и TT (T869C) гена TGF β 1 с параметрами артериальной жесткости (сердечно-лодыжечным сосудистым индексом, каротидно-радиальной скоростью пульсовой волны) у здоровых лиц, что вносит вклад в понимание генетической предрасположенности к изменению сосудистой стенки.

Разработаны и апробированы два варианта регрессионных моделей для определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30–49 лет с АГ I и II степени, включающие как клинико-лабораторные (возраст, систолическое артериальное давление, холестерин липопротеинов низкой плотности, общий холестерин, уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$, носительство генотипа TT полиморфного варианта C(-509)T гена TGF β 1), так и упрощенные (только возраст, систолическое давление, общий холестерин) параметры. Модели

обладают высокой чувствительностью и специфичностью (78–79%), что позволяет использовать их в клинической практике.

Впервые выполнено проспективное наблюдение (13 месяцев) за динамикой параметров ремоделирования артерий. Показано, что индекс аугментации у пациентов с АГ I степени 30–39 лет достоверно увеличивается, а приём блокаторов рецепторов ангиотензина II и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков ассоциирован со снижением индекса аугментации. Установлено влияние ожирения, избыточной массы тела, уровня холестерина не-ЛПВП и пульсового давления на прогрессивное течение артериальной жесткости.

Статистическая обработка проведена с использованием адекватных параметрических и непараметрических методов, корреляционного, регрессионного анализа (в том числе бинарной логистической регрессии с оценкой чувствительности и специфичности при помощи ROC-анализа). Личный вклад соискателя, составивший 80% при формировании базы данных и статистической обработке, подтвержден документально. Высокий методический уровень работы, репрезентативность выборки и корректный статистический аппарат позволяют считать все положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации в полной мере обоснованными и достоверными.

Структура диссертации классическая и полностью отражает логику выполненного исследования. Работа состоит из введения, общей характеристики, аналитического обзора литературы, главы материалов и методов, пяти глав собственных результатов, заключения, списка литературы и приложений. Основной текст изложен на 97 страницах, библиографический список включает 278 источников (из них 217 — на иностранных языках), работа иллюстрирована 10 рисунками и 27 таблицами.

Обзор литературы написан глубоко и аналитично: критически освещены современные представления о ремоделировании артерий, роли трансформирующего фактора роста $\beta 1$, коллагена IV типа и эндотелина-1, а также генетических детерминант. Раздел «Материалы и методы» детально воспроизводит дизайн и использованные методики, что свидетельствует о воспроизводимости полученных данных.

Главы собственных исследований последовательно раскрывают решение поставленных задач. В главе 3 тщательно описаны инструментальные характеристики артерий в выделенных группах, выявлены фенотипы ремоделирования, показана более высокая частота патологических значений сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и атеросклеротических бляшек у пациентов с АГ II степени. Глава 4 посвящена лабораторным и поведенческим факторам риска; примечательно, что автором установлены ассоциации длительности употребления алкоголя и курения с параметрами жесткости артерий, что подкрепляет практические рекомендации по модификации образа жизни.

Глава 5 представляет результаты молекулярно-генетического тестирования. Впервые показано, что у здоровых лиц генотип СС полиморфного варианта С(-509)Т гена TGFB1 ассоциирован с более высоким сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и каротидно-радиальной скоростью распространения пульсовой волны, что открывает перспективы для доклинической стратификации риска. В главе 6 построена прогностическая модель бессимптомного атеросклероза сонных артерий и подробно описан алгоритм ее использования.

Особую значимость работе придает глава 7, содержащая результаты проспективного этапа. Показано увеличение индекса аугментации с течением времени у пациентов с АГ I степени и у молодых лиц контрольной группы, а также идентифицированы факторы, ассоциированные с этой динамикой, включая протективный эффект блокаторов рецепторов ангиотензина II. Заключение и выводы полностью соответствуют задачам, сформулированы четко и лаконично.

Диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (пункты 3, 5, 7 паспорта специальности).

По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, в том числе 7 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь, 10 статей и 6 тезисов в сборниках материалов конференций, 1 инструкция по применению. Общий объем публикаций — 7,55 авторского листа. Основные результаты прошли широкую апробацию на республиканских и международных конференциях (Гродно, 2022, 2023, 2024; Ярославль, 2023; Минск, 2023; Санкт-Петербург, 2024). Содержание опубликованных работ в полной мере отражает все ключевые аспекты диссертационного исследования, свидетельствует о личном вкладе автора и достаточности информирования научной общественности о полученных результатах.

Таким образом, научный вклад соискателя заключается в получении новых данных о фенотипах ремоделирования артерий у мужчин разного возраста с АГ, выявлении генетических и лабораторных предикторов сосудистых изменений, создании практических инструментов для ранней диагностики субклинического атеросклероза и оценке влияния терапии на динамику сосудистой жесткости. Значимость работы обусловлена возможностью персонифицированного подхода к лечению и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у мужчин трудоспособного возраста.

Конкретные научные результаты, за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень

Ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология можно присудить Левкович Татьяне Владимировне за

новые научно обоснованные результаты, имеющие существенное научное и практическое значение, а именно:

1. Оценку особенностей ремоделирования артерий эластического, мышечно-эластического и мышечного типов у мужчин 30–49 лет с АГ I и II степени в сравнении с контрольной группой, включая значения сердечно-сосудистого индекса, индекса аугментации, каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны, толщины комплекса интима-медиа и частоты атеросклеротических бляшек.

2. Установление ассоциаций между параметрами ремоделирования артерий и факторами сердечно-сосудистого риска (липидный профиль, поведенческие факторы, тревожность, длительность курения и употребления алкоголя), а также содержанием эндотелина-1, коллагена IV типа и трансформирующего фактора роста $\beta 1$.

3. Выявление распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов *C(-509)T*, T869C, G915C гена TGF $\beta 1$, A110186299G гена COL4A1, G5665T гена EDN1 у мужчин с АГ и в контрольной группе, а также ассоциаций носительства полиморфных вариантов *C(-509)T* и T869C гена TGF $\beta 1$ с показателями артериальной жесткости.

4. Разработанные и валидизированные регрессионные модели (в том числе упрощенную для практических врачей) для определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30–49 лет с АГ I и II степени.

5. Результаты проспективного наблюдения: выявлена негативная динамика индекса аугментации у пациентов с АГ I степени и у здоровых лиц, определены факторы, связанные с увеличением индекса аугментации (ожирение, избыточная масса тела, уровень холестерина не-ЛПВП, пульсовое давление), а также показано благоприятное влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков на динамику индекса аугментации.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Результаты диссертационного исследования автором представлены логично и последовательно, присутствует глубокий анализ проблемы. Характер проведенной работы, современный уровень используемых методов исследования (объемная сфигмография, импедансная реография, дуплексное сканирование, иммуноферментный анализ, молекулярно-генетическое генотипирование, проспективное наблюдение), качественный анализ полученных результатов с применением адекватных статистических методов (включая ROC-анализ и логистическую регрессию), а также личный вклад в проведение исследований (набор и клиническое обследование пациентов, выполнение инструментальных измерений, формирование базы данных,

статистическая обработка, интерпретация результатов) свидетельствуют о высокой научной квалификации соискателя. Научная квалификация Левкович Т.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Рекомендации по практическому применению результатов диссертационного исследования

На основании полученных научных данных сформулированы рекомендации по практическому применению результатов диссертационной работы:

1. Для комплексной оценки ремоделирования артерий у мужчин с АГ I и II степени рекомендуется использовать инструментальные маркеры (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, индекс аугментации, толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии) и лабораторные показатели (содержание эндотелина-1), а также оценивать ситуативную и личностную тревожность, длительность курения и приёма алкоголя для определения индивидуальной тактики ведения пациента.

2. Для расчета вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30–49 лет с АГ I и II степени предложена простая прогностическая модель, включающая возраст, систолическое артериальное давление и общий холестерин ($p = 1 / [1 + \exp(-(-18,656 + 0,209\beta_{\text{возраст}} + 0,035\beta_{\text{САД}} + 0,798\beta_{\text{ОХ}}))]$). Возможность онлайн-расчёта реализована по адресу: https://www.grsmu.by/ru/university/structure/chairs/kafedry_38/science/ (что подтверждено инструкцией по применению № 003-0125).

3. Рекомендовано использование индекса аугментации в качестве раннего маркера ремоделирования артерий и критерия эффективности лечебных и профилактических мероприятий у мужчин с АГ 30–49 лет.

4. Для предотвращения неблагоприятного ремоделирования артерий у данной категории пациентов целесообразно назначение блокаторов рецепторов ангиотензина II и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, а также достижение индекса массы тела менее 30 кг/м².

Практическая значимость работы подтверждена 5 актами внедрения в лечебный процесс учреждений здравоохранения г. Гродно и в учебный процесс Гродненского государственного медицинского университета. Разработанная инструкция по применению и онлайн-калькулятор позволяют врачу первичного звена, кардиологу или терапевту в рутинной практике количественно оценить индивидуальный риск атеросклероза сонных артерий и своевременно определить тактику ведения пациента. Рекомендации по использованию индекса аугментации в качестве раннего маркера эффективности лечебных мероприятий также имеют высокую клиническую ценность.

Замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Вместе с тем, в порядке научной дискуссии хотелось бы отметить следующее:

1. Период проспективного наблюдения (13 месяцев) позволил зафиксировать значимую динамику индекса аугментации, однако для оценки долгосрочного прогноза и устойчивости выявленных тенденций перспективным представляется продолжение наблюдения за когортой. Данное пожелание не снижает ценности уже полученных результатов, а указывает направление будущих исследований.

2. В работе убедительно показано положительное влияние блокаторов рецепторов ангиотензина II и тиазидных диуретиков на индекс аугментации, однако не оценивалась приверженность пациентов к терапии и возможное влияние ее колебаний на динамику показателей. Учет этого фактора мог бы еще более уточнить полученные закономерности и усилить практические рекомендации.

Высказанные замечания носят дискуссионный характер, не затрагивают основных положений и выводов диссертации и не умаляют ее высокой научной и практической ценности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Левкович Татьяны Владимировны «Ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени: инструментальная и лабораторная характеристика, динамика и связь с факторами сердечно-сосудистого риска» является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости работа полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 14.01.05 – кардиология.

Автор работы, Левкович Татьяна Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология за:

- установление особенностей ремоделирования артерий различного типа у мужчин с АГ I и II степени, ассоциированных с возрастом, степенью АГ, липидным обменом и поведенческими факторами риска;

- выявление роли трансформирующего фактора роста $\beta 1$, коллагена IV типа и эндотелина-1, а также полиморфных вариантов генов TGF $\beta 1$, COL4A1 и EDN1 в формировании сосудистого ремоделирования;

- разработку и клиническую апробацию метода определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий, реализованного в виде общедоступного онлайн-калькулятора;

- определение динамики индекса аугментации в процессе проспективного наблюдения и обоснование протективного эффекта блокаторов рецепторов ангиотензина II и тиазидных диуретиков.

Председатель научного собрания:

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, доктор медицинских наук, профессор

Г.И.Юпатов

Эксперт:

профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, д.м.н., профессор

В.А.Лоллини

Секретарь научного собрания:

доцент кафедры доказательной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПК и ПК, кандидат медицинских наук, доцент

О.А.Голюченко

личную подпись
Г.И. Юпатов, В.А. Лоллини
ЗАРЕЯЮ
СПЕЦИАЛИСТ ПО КАДРАМ
ВВ Аль Клячки

