

Отзыв

официального оппонента Григоренко Елены Александровны, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный 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 (медицинские науки)

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

Выносимые на защиту положения и выводы диссертации Левкович Т.В. «Ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени: инструментальная и лабораторная характеристика, динамика и связь с факторами сердечно-сосудистого риска» соответствуют паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (п. 23 «Возрастные, половые, этнические особенности патологии системы кровообращения» раздела III «Области исследований»), отрасли – медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Согласно статистической информации о гипертензии, представленной на глобальном веб-сайте Всемирной организации здравоохранения в 2025 году синдром повышенного артериального давления является одной из ведущих причин смертности во всем мире. Сокращение распространенности неконтролируемой гипертензии на 25% в период с 2010 по 2025 г. входит в число глобальных целей в области борьбы с неинфекционными заболеваниями. В Республике Беларусь количество пациентов, страдающих артериальной гипертензией, в 2025 г. составило 3,2 млн человек, из которых у 2,8 млн данное заболевание не контролировалось.

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация со сверхсмертностью мужчин трудоспособного возраста от сердечно-сосудистых заболеваний является следствием одновременного воздействия немодифицированных факторов кардиоваскулярного риска, среди которых вклад повышенного артериального давления сохраняет свою значимость и актуальность. При этом точкой приложения любого фактора риска является артериальная стенка, выявление бессимптомного поражения которой считается одним из возможных способов реклассификации сердечно-сосудистого риска, определяющей организационную тактику ведения пациента с артериальной гипертензией. Исследование параметров, отражающих состояние магистральных артерий, которые могут быть определены неинвазивными

методами сфигмографии, реовазографии и ультразвуковой диагностики, с целью определения ранних маркеров неблагоприятных бессимптомных изменений в артериальной стенке у мужчин трудоспособного возраста, а также установление связей ремоделирования сосудистой стенки с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, представляет научный и практический интерес.

Процесс ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией включает функциональный и морфологический компоненты, оба из которых могут быть в той или иной степени обратимы. Определение динамики показателей ремоделирования артерий и установление факторов, связанных с их благоприятными и неблагоприятными изменениями у мужчин 30-49 лет, позволит получить новые знания о демографических индикаторах бессимптомного поражения артерий и использовать их в практической деятельности. Изучаемые соискателем данные о вкладе трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и коллагена IV типа в повышение артериальной жесткости и развитие атеросклероза представлены в медицинской литературе недостаточно и неоднозначно. Стратегия внедрения персонализированной и партисипативной медицины предполагает необходимость определения генетических полиморфизмов с целью выявления связей носительства генотипов или аллелей с показателями бессимптомного поражения артерий и содержанием кодируемых соединений в крови.

Таким образом, диссертационная работа Левкович Т.В. «Ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени: инструментальная и лабораторная характеристика, динамика и связь с факторами сердечно-сосудистого риска» является актуальным научным исследованием, соответствующим сути и задачам современной концепции здравоохранения «Медицина 5П», официально утвержденной в Республике Беларусь в рамках Государственной программы социально-экономического развития на 2026–2030 годы, которая переносит фокус с лечения уже возникших болезней на их предсказание, профилактику и сохранение здоровья населения.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Научная новизна диссертации Левкович Т.В. «Ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени: инструментальная и лабораторная характеристика, динамика и связь с факторами сердечно-сосудистого риска» отражена в следующих ключевых результатах, полученных соискателем.

1. Определены дифференциальные особенности ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией в зависимости от возраста и степени артериальной гипертензии, частота встречаемости атеросклероза сонных артерий, выявляемость патологических показателей сердечно-

лодыжечного сосудистого индекса и индекса аугментации в исследуемых группах.

2. Установлена связь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и длительности их воздействия с показателями индекса аугментации, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий.

3. Впервые в Республике Беларусь описана частота встречаемости среди мужчин 30-49 лет с артериальной гипертензией I и II степени трех полиморфизмов нуклеотидной последовательности C(-509)T, T869C, G915C гена TGFB1 и одного A110186299G гена COL4A1, выявлены связи между носительством двух полиморфных вариантов гена TGFB1 (C(-509)T, T869C) и значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса.

4. Установлены факторы, определяющие вероятность развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет с артериальной гипертензией I и II степени. Разработаны два варианта уравнения для расчета вероятности развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий. В первое уравнение включены такие факторы как полиморфный вариант C(-509)T гена TGFB1, уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$, холестерина липопротеидов низкой плотности, возраст пациента и величина систолического артериального давления. Второе уравнение было адаптировано для практического применения и включало такие показатели как уровень общего холестерина, систолического артериального давления и возраст пациента на момент обследования.

5. Впервые в рамках проспективного исследования среди мужчин 30-49 лет с артериальной гипертензией I и II степени описана динамика изменения величины индекса аугментации и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в течение 13 месяцев в зависимости от возраста и степени артериальной гипертензии, определена связь увеличения исследуемых индексов с наличием факторов кардиоваскулярного риска. Выявлена ассоциация приема блокаторов рецепторов ангиотензина II с уменьшением индекса аугментации.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объектом исследования стали 140 мужчин 30-49 лет с артериальной гипертензией I и II степени и 67 мужчин той же возрастной категории, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний. Первый этап научной работы представлял собой поперечное исследование с определением параметров ремоделирования артерий и их связи с факторами сердечно-сосудистого риска, носительством генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов, а также определением показателей, ассоциированных с развитием бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. На втором этапе в процессе проспективного наблюдения определена динамика некоторых параметров ремоделирования артерий.

В диссертационной работе соискателем описан дизайн, обозначены критерии включения, невключения и исключения из исследования, использован комплекс современных диагностических методов, в том числе иммунотурбидиметрии, иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции, объёмной сфигмометрии и ультразвуковой оценки состояния сосудистой стенки.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивалась корректным применением современных аналитических методов медицинской статистики. Для сравнительного межгруппового анализа были выбраны методы непараметрической статистики. Научные результаты получены с использованием точного теста Фишера, корреляционного анализа по Спирмену, регрессионного анализа. Методологическая основа диссертационной работы соответствует стандартам планирования и проведения клинических исследований, утвержденным в Республике Беларусь и одобренным международным профессиональным научным сообществом. Выводы, заключение и практические рекомендации сформулированы корректно, соответствуют цели и задачам исследования.

Медико-социальная направленность диссертации заключена в решении задач на стыке фундаментальных научных исследований и клинической медицины, что отражено в практических рекомендациях для врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с артериальной гипертензией, инструкции по применению и подтверждено 5 актами внедрения.

Корректное использование клинического материала, методов исследования, последовательность проведения аналитической работы позволяют считать результаты диссертационного исследования, сформулированные соискателем выводы и рекомендации обоснованными и достоверными.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Диссертационное исследование Левкович Татьяны Владимировны имеет научную, практическую, экономическую и социальную значимость.

Научная значимость работы состоит в получении новых фундаментальных знаний о ремоделировании магистральных артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени, связи исследуемых параметров ремоделирования с модифицируемыми и немодифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска. В диссертационной работе представлены результаты генотипирования полиморфных вариантов C(-509)T, T869C гена TGFB1, A110186299G гена COL4A1, ассоциации генотипов исследуемых полиморфных вариантов с индексом аугментации и сердечно-лодыжечным сосудистым индексом, описана динамика изменения параметров

ремоделирования артерий в исследуемых группах, определены факторы, ассоциированные с увеличением и уменьшением индекса аугментации.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в разработке и внедрении комплексного подхода к оценке состояния магистральных артерий у пациентов с артериальной гипертензией с применением инструментальных (сфигмография, УЗИ брахиоцефальных артерий) и лабораторных методов исследования для определения персонифицированного подхода к медицинской профилактике атеросклероза у бессимптомных лиц трудоспособного возраста. В частности, для оценки вероятности развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени 30-49 лет предложен online-калькулятор, разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению с алгоритмом действий в зависимости от полученных результатов расчета. Метод внедрен в практическую деятельность учреждений здравоохранения г. Гродно.

Социальная значимость представленного диссертационного исследования заключается в сопричастности соискателя к решению важной медико-социальной проблемы – внедрению современной концепции здравоохранения, которая переносит фокус с лечения уже возникших болезней на их предсказание, профилактику и сохранение здоровья населения.

Экономическая значимость проведенной научной работы состоит в совершенствовании тактики ведения пациентов с артериальной гипертензией и дифференцированном подходе к медицинской профилактике бессимптомного атеросклероза сонных артерий, что позволит снизить затраты на диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Таким образом, результаты диссертационного исследования Левкович Т.В. обладают научной, практической, социальной и экономической значимостью и могут быть использованы на всех уровнях оказания медицинской помощи населению Республики Беларусь.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликованы 24 печатные работы, из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 10 статей и 6 тезисов в сборниках материалов конференций. Общий объем публикаций по теме диссертационной работы составляет 7,55 авторского листа.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению «Метод определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин в возрасте 30-49 лет с эссенциальной артериальной гипертензией I и II степени».

Анализ представленных публикаций позволяет заключить, что их содержание отражает основные научные результаты диссертации и соответствуют ее тематике. Все положения диссертации, выносимые на защиту опубликованы в открытой печати.

Требования ВАК Республики Беларусь, предъявляемые к опубликованию результатов диссертационного исследования, выполнены Левкович Т.В. в полном объеме.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с Инструкцией о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата, и публикаций по теме диссертации, утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь № 3 от 28.02.2014.

Структура диссертации включает следующие разделы: перечень сокращений и обозначений, введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, глава с описанием материалов и методов исследования, главы с изложением собственных научных результатов, заключение, список использованных источников и приложения. Основной текст диссертации изложен на 97 страницах компьютерного текста, содержит 27 таблиц и 10 рисунков, наглядно иллюстрирующих полученные результаты. Библиографический список содержит 278 источников литературы и 24 печатные работы соискателя ученой степени. Приложения занимают 7 страниц.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает основные научные положения, выводы и практические рекомендации.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Образование и квалификация, уровень профессиональной подготовки, объём выполненных научных исследований, личный вклад соискателя ученой степени кандидата медицинских наук Левкович Татьяны Владимировны в решение поставленных задач соответствуют требованиям Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 02.06.2022 №190).

Замечания

Из замечаний по диссертационной работе Левкович Т.В. «Ремоделирование артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени: инструментальная и лабораторная характеристика, динамика и связь с факторами сердечно-сосудистого риска» могу выделить следующие:

общее впечатление от диссертации – слишком много цифр, часто лишних, неинформативных, затрудняющих восприятие (например, приводятся ОШ и коэффициенты β , коэффициенты в данной ситуации

являются лишними), в главах 3-7 мало слов, анализа и выводов, составляющих суть работы;

в первую математическую модель включен предиктор, имеющий $p=0,538$; включение статистически незначимого предиктора с 95% доверительным интервалом, содержащим единицу, методологически некорректно, т.к. не улучшает предсказательную способность модели, а увеличивает риск переобучения, что противоречит правилам построения моделей логистической регрессии;

в автореферате отсутствуют сведения о проведении валидации разработанных прогностических моделей; без валидации (хотя бы внутренней) заявленные показатели чувствительности / специфичности могут быть существенно завышены из-за переобучения; пороговые значения вероятности (0,4902 и 0,4781) выбраны без методологического обоснования;

в конце двух глав диссертационной работы не все краткие выводы (раздел 1.6. пп. 1-5, раздел 2.10 пп. 1, 3) имеют ссылки на публикации соискателя ученой степени;

в тексте диссертации и автореферата присутствуют орфографические и стилистические ошибки.

Отмеченные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы, принципиально не влияют на достоверность полученных результатов и выводов.

Заключение

На основании анализа диссертации, автореферата, публикаций соискателя, считаю возможным заключить, что 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 к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), является завершенным научным исследованием, по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости соответствующим требованиям к диссертациям, изложенным в Положении о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий, утвержденном Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 02.06.2022 №190), а соискатель достоин искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология может быть присуждена Левкович Т.В. за:

определение особенностей ремоделирования сосудистой стенки в зависимости от возраста и степени артериальной гипертензии, частоты встречаемости атеросклероза сонных артерий, выявляемости патологических показателей сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и индекса

аугментации у 30-49-летних мужчин с синдромом повышенного артериального давления;

установление связей между сердечно-сосудистыми факторами риска, длительностью их воздействия и показателями индекса аугментации, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, толщины комплекса интима-медиа сонных артерий;

описание частота встречаемости среди мужчин 30-49 лет с артериальной гипертензией I и II степени трех полиморфизмов нуклеотидной последовательности C(-509)T, T869C, G915C гена TGFB1 и одного A110186299G гена COL4A1, выявление связи между носительством двух полиморфных вариантов гена TGFB1 (C(-509)T, T869C) и значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса;

выделение дополнительных факторов, влияющих на вероятность развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет с артериальной гипертензией I и II степени, таких как носительство генотипов полиморфного варианта C(-509)T гена TGFB1, уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и холестерина липопротеидов низкой плотности в крови, возраст пациента, величина систолического артериального давления;

определение динамики изменения параметров ремоделирования артерий в течение 13 месяцев наблюдения в зависимости от возраста и степени артериальной гипертензии, выявление связей между величиной индекса аугментации и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Даю свое согласие на размещение отзыва о диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры кардиологии и
внутренних болезней учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»

Е.А. Григоренко

Подпись _____
Начальник отдела кадров
администрирования профессорско-
преподавательского состава
Управления кадровой политики
и правового обеспечения

