

**Отзыв
официального оппонента**

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой
внутренних болезней №3 с курсом функциональной диагностики учреждения
образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Саливончика Дмитрия Павловича
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**

Диссертация 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. Диссертационная работа является законченным, самостоятельным научным трудом.

Актуальность темы диссертации

Артериальная гипертензия (АГ) — это глобальная проблема системы здравоохранения, являющаяся основным фактором риска инсультов, инфарктов миокарда, почечной недостаточности и деменции. По данным ВОЗ количество людей, страдающих от АГ, превысило 1,4 миллиарда, при этом уровень артериального давления находится под контролем только у 25% из данной группы. В Республике Беларусь наблюдается неблагоприятная тенденция к росту смертности лиц трудоспособного возраста, лидирующую позицию в структуре смертности занимают болезни системы кровообращения, причем среди мужчин данный показатель выше, чем у женщин. Поэтому особо актуальным является исследование, направленные на изучение доклинического поражения органов-мишеней гипертензивного процесса у мужчин трудоспособного возраста. Артерии магистрального типа аккумулируют негативные воздействия не только повышенного артериального давления, но и от дислипидемии, курения и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые зачастую одновременно имеют место у одного пациента. На данный момент также остается открытым вопрос о влиянии различных групп антигипертензивных лекарственных средств на состояние артериальной стенки. Комплексное обследование,

включающее инструментальные и лабораторные методы, и своевременное выявление неблагоприятного ремоделирования артерий магистрального типа различных сосудистых бассейнов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний позволяет адекватно выполнить перечень мероприятий медицинской профилактики в рамках персонифицированного подхода к ведению пациента.

В этом плане представленная 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» посвящена актуальной проблеме, имеющей важное значение для Республики Беларусь.

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

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь 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) 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).

Новизна полученных Левкович Т.В. результатов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений и состоит в том, что:

- определены особенности ремоделирования артерий у пациентов с артериальной гипертензией I степени, проявляющиеся меньшими значениями показателя Т по сравнению мужчинами из контрольной группы, и у пациентов с артериальной гипертензией II степени, характеризующиеся более высокими значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, сосудистого возраста, толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, большей встречаемостью атеросклероза сонных артерий и меньшими значениями показателя Т по сравнению мужчинами из контрольной группы;

- впервые установлена встречаемость аллелей и генотипов полиморфных вариантов C(-509)T, T869C гена TGFB1, A110186299G гена COL4A1 у лиц контрольной группы и мужчин с артериальной гипертензией I и II степени в Республике Беларусь; выявлены, что у лиц контрольной группы носительство генотипа CC полиморфного варианта C(-509)T гена TGFB1 ассоциировано с более высокими показателями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны, а носительство генотипа TT полиморфного варианта T869C гена TGFB1 – с более низкими показателями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса;

- установлены связи у пациентов с артериальной гипертензией I степени между длительностью приема алкоголя и показателями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, индекса аугментации, а у пациентов с артериальной гипертензией II степени – между длительностью курения и индексом аугментации;

- определены предикторы развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет с артериальной гипертензией I и II степени: носительство генотипа TT полиморфного варианта C(-509)T гена TGFB1, содержание трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и холестерина липопротеинов низкой плотности, возраст пациента, уровень систолического артериального давления;

- в ходе наблюдения за исследуемыми группами в течение 13 месяцев выявлены особенности динамики индекса аугментации, ассоциации между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и увеличением индекса аугментации; установлено благоприятное влияние лекарственных средств из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II на показатель индекса аугментации.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, для решения которых разработан соответствующий дизайн исследования. Обследований 140 пациентов с артериальной гипертензией I и II степени и 67 лиц контрольной группы – достаточный материал для формирования групп и достоверности выводов. В работе использованы современные методы инструментальной (сфигмоманометрия, реовазография, УЗИ артерий), лабораторной (иммунотурбидиметрия) диагностики, метод иммуноферментного анализа и молекулярно-генетическая диагностики (определение полиморфных вариантов TGFB1, COL4A1 и EDN1).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ: Statistica 10 (StatSoft, Inc.,

SNAXAR207F394425FAQ, США) и языка программирования R 4.3 (с библиотеками расширения «pROC» и «glmtoolbox»).

Выводы логично вытекают из материалов проведенного исследования, объективны и последовательны, соотносятся с основными научными положениями, основаны на достаточном объеме клинического материала. Результаты полученных исследований и разработанные на их основании практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту, и в заключительных выводах.

Таким образом, диссертационную работу Левкович Т.В. следует считать завершенным научно-обоснованным квалификационным исследованием.

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

Научная значимость диссертационной работы Левкович Татьяны Владимировны состоит в том, что автором на основе комплексного клинко-инструментального, лабораторного и генетического исследования получены новые научные результаты, позволяющие: углубить представления о механизмах и динамике ремоделирования артерий у мужчин с артериальной гипертензией I и II степени и у лиц контрольной группы 30-49 лет и о связях с определенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний; разработать модели определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий.

Суммируя данные о новизне результатов, научных положений диссертации, выносимых на защиту, следует отметить, что результаты некоторых разделов исследования получены впервые в Республике Беларусь и СНГ и включают: определение содержания коллагена IV типа в крови у мужчин с артериальной гипертензией, определение частоты встречаемости генотипов C(-509)T, T869C гена TGFB1, A110186299G гена COL4A1 и установление связи носительства полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами ремоделирования артерий.

Практическая значимость заключается в том, что рамках реализации концепции персонифицированного подхода для использования в практическом здравоохранении разработана модель определения вероятности бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин 30-49 лет с эссенциальной АГ I и II степени, основанная на таких предикторах как возраст пациента, уровень систолического артериального давления и содержание общего холестерина с чувствительностью 76,92%, и специфичностью – 76,32%.

По результатам проведенного исследования оформлена 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», регистрационный номер 003-0125 от 26 мая 2025 г.

Предложенный Левкович Т.В. метод легко может широко использоваться в амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с артериальной гипертензией, что подтверждено 4 актами внедрения в лечебный процесс в учреждениях здравоохранения г.Гродно, а также в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Социальная и экономическая значимость исследования состоит в том, что разработанный метод определения вероятности бессимптомного атеросклероза дает возможность выявить пациентов с высоким риском развития атеросклероза сонных артерий, оптимизировать им проводимую медицинскую профилактику развития атеросклероза сонных артерий, что позволит снизить риск развития ишемических инсультов, уменьшить количество оперативных вмешательств на сонных артериях, улучшить качество жизни пациентов, а также параллельно может способствовать снижению экономического бремени атеросклероза периферических артерий на систему здравоохранения.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации отражены в 24 печатных работах, в том числе 7 статьях в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь, 10 статьях и 6 тезисах в сборниках материалов конференций. Соискателем подготовлена 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». Общий объем публикаций — 7,55 авторского листа.

Результаты диссертационного исследования апробированы на республиканских научно-практических конференциях и форумах, международных конгрессах и съездах.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация и автореферат Левкович Т.В. оформлены в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной постановлением Высшей аттестационной

комиссии Республики Беларусь от 28.02.2014 №3 (в редакции постановления высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 №5).

Структура рукописи диссертации представлена в классическом виде и состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, пяти глав с изложением собственных результатов исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Библиографический список включает 278 использованных источников (на русском языке – 61, на иностранном языке – 217), список публикаций соискателя ученой степени – 24 работы (4 страницы). Основная часть диссертации занимает 97 страниц, список литературы – 26 страниц. Диссертационная работа иллюстрирована 10 рисунками (4 страницы), содержит 27 таблиц (15,5 страниц), 2 приложения (7 страниц). Полный объем диссертации – 134 страницы компьютерного текста.

Положения и выводы диссертации основаны на достаточном количестве материала, полученном автором с использованием современных методов исследования. Аналитические подходы современны и высоко информативны. Результаты исследования обработаны корректно, с использованием современных методов статистического анализа.

При использовании собственных результатов, полученных в соавторстве, перечислен весь авторский коллектив.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

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 законченной, самостоятельно выполненной работой и содержит новые научные направления, которые вносят значительный вклад в исследование поражения артерий магистрального типа при артериальной гипертензии у мужчин 30-49 лет.

Личный вклад соискателя составляет 80%. Публикации написаны лично автором, в соавторстве с научным руководителем, сотрудником отраслевой лаборатории молекулярной медицины учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», врачами лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника», врачом кабинета ультразвуковой диагностики рентгеновского отделения государственного учреждения «1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», сотрудником ОДО «Праймтех».

Важные научно-практические достижения по рассматриваемой проблеме, предложенный и внедренный в медицинскую практику метод, направленный на медицинскую профилактику бессимптомного атеросклероза сонных артерий, свидетельствуют о высокой квалификации автора, способности формулировать актуальную медицинскую проблему, определить методологию исследования, самостоятельно провести исследование с использованием современных методов, тщательно проанализировать и обобщить полученные результаты в выводах и практических рекомендациях, что подтверждается высоким качеством проведенной работы.

Научная квалификация Левкович Татьяны Владимировны соответствует ученой степени кандидата медицинских наук, специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли наук – медицина.

Замечания

При анализе диссертации

1. В тексте диссертации встречаются опечатки и стилистические неточности, не влияющие на смысловое восприятие текста.

2. В положениях 1 и 5 используется выражение «параметры ремоделирования артерий», а далее по тексту глав диссертации, описывающих собственные результаты, встречается выражение «параметры, характеризующие состояние артериальной стенки», но не указано, какие конкретно показатели входят в перечень указанных параметров и являются ли данные выражения тождественными.

3. Чем можно объяснить меньшую частоту бессимптомного атеросклероза в исследуемых группах по сравнению с некоторыми другими исследованиями, например, PESA?

Высказанные замечания не снижают общей положительной оценки диссертации.

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 завершенным, самостоятельным, квалифицированным научным исследованием на актуальную тему, имеющим научную и практическую значимость, соответствует специальности – 14.01.05 – кардиология, отрасли науки – медицинские науки.

С позиции актуальности, научной новизны, доказательности и научно-практической значимости полученных результатов, диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.п. 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых

званий», а ее автору может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, за:

- установление различных фенотипов ремоделирования артерий у мужчин 30-49 лет с артериальной гипертензией I и II степени, а также определение связей между факторами риска и параметрами ремоделирования артерий;

- установление встречаемость аллелей и генотипов полиморфных вариантов C(-509)T, T869C, G915C гена TGFB1, A110186299G гена COL4A1, G5665T гена EDN1 у лиц контрольной группы и мужчин с артериальной гипертензией I и II степени в Республике Беларусь

- установление ассоциации носительства генотипа CC полиморфного варианта C(-509)T гена TGFB1 с более высокими показателями сердечно-сосудистого индекса и каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны, носительства генотипа TT полиморфного варианта T869C гена TGFB1 – с более низкими показателями сердечно-сосудистого индекса у лиц контрольной группы;

- разработку и внедрение модели определения вероятности развития бессимптомного атеросклероза сонных артерий у мужчин в возрасте 30-49 лет с эссенциальной артериальной гипертензией I и II степени, обладающего чувствительностью 76,92% и специфичностью 76,32%.

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

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой внутренних
болезней №3 с курсом функциональной
диагностики учреждения образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»

Д.П. Саливончик

29.07.2026г.

Подпись(и)

удостоверяю

Инспектор по кадрам



Кадров

С.П. Борисенко