

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 диссертационную работу Белоус Юлии Ивановны
«Влияние энтеральной нагрузки жировым компонентом
и генетических факторов на риск развития нарушений обмена липопротеинов,
дисфункции эндотелия у молодых лиц»,
представленную к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки

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

Диссертация Белоус Юлии Ивановны «Влияние энтеральной нагрузки жировым компонентом и генетических факторов на риск развития нарушений обмена липопротеинов, дисфункции эндотелия у молодых лиц» по цели, задачам, объекту, предмету, методам исследования, положениям, выносимым на защиту, полученным научным и практическим результатам соответствует отрасли – медицинские науки и паспорту специальности 14.01.05 – кардиология.

Области исследований согласно Приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 16 января 2019 г. № 16 соответствует пунктам:

2. Функционирование и резервные возможности системы кровообращения в различных средовых условиях, в экстремальных и стрессовых ситуациях, при различных нагрузках.

3. Эпидемиология и статистика болезней системы кровообращения, разработка методов первичной и вторичной профилактики, выявления болезней системы кровообращения, диспансерного наблюдения за контингентами больных.

4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика болезней системы кровообращения.

7. Атеросклероз, факторы риска, клинические проявления и диагностика при различных локализациях, профилактика и лечение.

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.

Актуальность темы диссертации

Представленная диссертация посвящена важной проблеме кардиологии – изучению атеросклеротического повреждения сосудов. Атеросклероз сосудов является одной из главных причин сердечно-сосудистых заболеваний, которые

сохраняют лидирующие позиции по причинам смертности как во всем мире, так и в Республике Беларусь. По метаданным эпидемиологического анализа во всем мире показано, что основные пять факторов риска (индекс массы тела, систолическое артериальное давление, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, статус курения и наличие сахарного диабета) вносят вклад в риск сердечно-сосудистых осложнений у 60% женщин и 57% мужчин (ESC, 2023). Вклад этих факторов в общую смертность составляет 22% и 28%, соответственно.

В Республике Беларусь, согласно повторному исследованию STEPS, 42,6% белорусов имеют дислипидемию. К сожалению, имеется тенденция к росту дислипидемии у молодых лиц: так в возрасте 18-29 лет гиперхолестеринемия диагностирована у 15,8%. Дислипидемия, как самостоятельно, так и в сочетании с другими ФР может приводить к развитию атеросклероза уже в молодом возрасте. Так у жителей Республики Беларусь в возрасте 18-29 лет три и более фактора риска хронических неинфекционных заболеваний встречается в 33%.

Неумеренное употребление насыщенных жирных кислот способно стимулировать возникновение дислипидемии. Мета-аналитическое исследование, выполненное Wang Q. с коллегами, показало, что избыточное потребление насыщенных жирных кислот существенно увеличивает риск развития ишемической болезни сердца на 19% у людей молодого возраста (25-34 года). Ввиду десятикратного роста использования пальмового масла в качестве источника насыщенных жиров за последние десять лет, актуальным представляется проведение исследований, направленных на изучение влияния данного вида масла на организм человека. Согласно результатам ряда научных работ, чрезмерное употребление пальмового масла рассматривается как фактор риска развития, который влечет за собой рост концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови.

В патогенезе атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы существенная роль отводится генетической предрасположенности. В связи с этим, изучение полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR), представляет собой значительный научный интерес. Данные рецепторы, будучи транскрипционными факторами, регулируют активность множества генов, играющих ключевую роль в метаболизме липидов и углеводов.

Оценка рисков является принципиально важным этапом не только для информирования пациентов, но и для определения тактики, направленной на снижение вероятности сердечно-сосудистых событий. Важно отметить, что любая система стратификации сердечно-сосудистого риска представляет собой лишь вспомогательное средство для определения индивидуальной вероятности развития заболеваний, а не является абсолютным прогностическим фактором. Несмотря на то, что атеросклеротические заболевания сердечно-сосудистой системы часто обусловлены классическими факторами риска, степень выраженности атеросклероза может значительно отличаться у разных индивидуумов и не всегда демонстрирует прямую зависимость от имеющихся факторов риска.

Принимая во внимание, что дислипидемия запускает процесс атерогенеза посредством дисфункции эндотелия и последующего каскада патологических реакций, особую актуальность приобретает разработка инструментов для прогнозирования липидных нарушений у молодых людей, как ключевого компонента в развитии заболеваний кровеносной системы.

Таким образом, представляется актуальной комплексная оценка факторов, ассоциированных с развитием дислипидемии и дисфункции эндотелия, вклад энтеральной нагрузки жировым компонентом, полиморфных вариантов генов семейства PPAR в развитие предболезненных состояний у молодых лиц.

Все, выше изложенное определяет актуальность диссертационной работы Белоус Ю.И., посвященной проблеме дислипидемии у лиц молодого возраста, что позволит выделить лиц с повышенным риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, которым необходимо проведение мероприятий по первичной профилактике.

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

Выносимые на защиту положения и научные результаты диссертации обладают научной новизной, так как автором изучено влияние избыточного потребления насыщенных жиров с пищей на сердечно-сосудистую систему у молодых лиц. Впервые определено пороговое значение количества пальмового масла, способствующее развитию атерогенной дислипидемии. Верифицированы пороговые значения данного вида масла, способствующее росту артериального давления. Доказано дозозависимое влияние насыщенных жиров на развитие вазомоторной дисфункции эндотелия.

Автором изучены особенности распределения генотипов и аллелей полиморфизмов G2528C гена PPARA, Pro12Ala гена PPARG, 294T/C гена PPARD у молодых лиц. Установлена ассоциация генотипа C/C полиморфизма 294T/C гена PPARD с ухудшением параметров липидного профиля и функции эндотелия. Установлена ассоциация генотипа C/C полиморфизма G2528C гена PPARA с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, ухудшением антропометрических данных у молодых лиц.

Автором разработана и внедрена модель оценки вероятности развития нарушений обмена липопротеинов у лиц в возрасте 18-39 лет.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В представленной диссертации четко сформулированы цель и задачи, разработан дизайн, предусматривающий поэтапное решение поставленных задач с последующим четким, обоснованным и логичным формулированием результатов и выводов исследования.

Диссертационное исследование выполнялось на базе кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии в рамках научно-исследовательской работы Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси» «Исследование влияния пальмового масла на состояние здоровья населения Республики Беларусь и установление допустимых медико-биологических уровней

потребления пальмового масла» от 25.10.2016 № 30-26/877-16; по отдельному проекту фундаментальных и прикладных научных исследований, утвержденному постановлением Совета Министров «Разработка научно-методических основ идентификации и количественной оценки пальмового масла, как одного из составляющих растительных жиров в продуктах питания» (№ государственной регистрации 20171147, срок выполнения 01.07.2017–31.12.2018); в рамках научно-исследовательской работы кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» по теме: «Генетическая диагностика предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям» приказ № 497 от 29.12.2020 (01.01.2021 – 31.12.2025).

Исследование выполнено на выборке достаточного объема с использованием клинических, инструментальных, лабораторных методов обследования в соответствии с утвержденными Министерством Здравоохранения Республики Беларусь протоколами. Дополнительно проводилась оценка композиционного состава тела, оценка эндотелийзависимой вазодилатации и скорости распространения пульсовой волны, молекулярно-генетическое исследование. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватной статистической обработкой данных.

Таким образом, обоснованность и достоверность основных научных результатов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Белоус Ю.И. не вызывает сомнений.

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

Научная значимость диссертационной работы Белоус Ю.И. состоит в том, что полученные автором результаты дополняют существующие подходы в диагностике нарушений липидного обмена и дисфункции эндотелия. Несомненную научную значимость имеют результаты о негативном влиянии пальмового масла на развитие предболезненных состояний у молодых лиц. Продемонстрирована важная роль полиморфизмов генов семейства PPARG на развитие нарушений липидного обмена и ухудшения функции эндотелия. Расширены представления о факторах, ассоциированных с высоким риском развития нарушений липидного обмена у молодых лиц.

Практическая значимость диссертационной работы Белоус Ю.И. состоит в том, что автором разработана модель выявления высокой вероятности развития нарушений обмена липопротеинов у лиц в возрасте 18-39 лет, а также определены сроки динамического наблюдения за такими лицами. Была разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод оценки вероятности развития нарушений обмена липопротеидов у пациентов в возрасте 18-39 лет» 15.05.2023, № 014-0223 и внедрена в практическое здравоохранение г. Гродно. Широкому практическому применению результатов способствует размещенный в

свободном доступе онлайн-калькулятор. Внедрение данного метода в практическое здравоохранение подтверждено соответствующими актами.

Применение полученных результатов будет иметь и социально-экономическую значимость – оптимизация диагностики дислипидемии, дисфункции эндотелия у молодого контингента населения, что позволит снизить риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их неблагоприятных исходов, и даст реальный экономический эффект в виде предотвращения дополнительных затрат, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений с их последующей терапией.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертационной работы опубликованы в 38 научных публикациях общим объемом 10,5 авторского листа: в том числе 8 статей объемом 5,62 авторских листа в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь; 21 статье и 8 тезисах докладов объемом 4,71 авторского листа в научных журналах не включенных в перечень ВАК Республики Беларусь, сборниках научных трудов, материалах конференций, съездов, конгрессов; 1 инструкция по применению «Метод оценки вероятности развития нарушений обмена липопротеидов у пациентов в возрасте 18-39 лет» от 15.05.2023 № 014-0223 (0,17 авторского листа).

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов проведенного исследования, 4 глав с изложением собственных результатов, заключения, содержащего основные научные результаты и рекомендации по практическому использованию, списка использованных источников и приложений. Полный объем диссертации составляет 87 страниц печатного текста с 20 рисунками и 28 таблицами. Список использованных источников включает: библиографический список – 123 источника, список публикаций соискателя содержит 38 работ. Приложения занимают 5 страниц.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь согласно пунктам 20, 21 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республики Беларусь, утверждённого Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автореферат изложен на 24 страницах и полностью соответствует содержанию диссертации и отражает основные результаты и положения диссертации.

Замечания по содержанию диссертации и автореферата

В работе имеются немногочисленные стилистические неточности, ошибки, единичные опечатки, которые в не умаляют достоинства работы и не влияют достоверность полученных результатов.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация Белоус Ю.И. на тему: «Влияние энтеральной нагрузки жировым компонентом и генетических факторов на риск развития нарушений обмена липопротеинов, дисфункции эндотелия у молодых лиц», является завершённой научно-исследовательской квалификационной работой, выполненной на высоком методологическом уровне, имеющей практическое значение, так как посвящена актуальным проблемам кардиологии, что отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Анализ научных результатов, выводов и практических рекомендаций, оценка вклада соискателя в выполнение диссертационного исследования, список научных работ по теме диссертации, участие в научно-практических конференциях, съездах, форумах, владение современными методами исследования и статистической обработки данных, внедрение результатов в практическое здравоохранение и учебный процесс позволяет сделать заключение о том, что научная квалификация Белоус Юлии Ивановны соответствует ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

В ходе изучения диссертационной работы Ю.И. Белоус возникли вопросы:

1. Достаточна ли мощность исследования, особенно для мужской популяции, по которой идут выводы?
2. Почему при нагрузке жирами и полиморфизме 294 Т/С гена PPARG достоверно не изменились уровни липидов (ХС ЛПНП) в изучаемых подгруппах?
3. Почему в регрессионном анализе, повышение систолического артериального давления прогнозируется при потреблении 7,24 грамм пальмового масла, при этом в группах ГО-1 и ГО-2 с потреблением 7,5 и 15 грамм пальмового масла достоверных изменений нет?

Заключение

Диссертация Белоус Юлии Ивановны «Влияние энтеральной нагрузки жировым компонентом и генетических факторов на риск развития нарушений обмена липопротеинов, дисфункции эндотелия у молодых лиц», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной работой, так как содержит новые научно обоснованные результаты, использование которых позволит повысить выявляемость нарушений обмена липопротеинов, как основного фактора развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и своевременно проводить их профилактику у лиц молодого возраста.

По своей новизне и научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь согласно пунктам 20, 21 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республики Беларусь, утверждённого Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180).

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки может быть присуждена соискателю Белоус Ю.И. за:

- определение количества пальмового масла, способствующего повышению общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, артериального давления, и ухудшению вазомоторной функции эндотелия;
- выявление особенностей распределения генотипов и аллелей генов-регуляторов липидного обмена (полиморфизмов G2528C гена PPARG, Pro12Ala гена PPARG, 294T/C гена PPARD) у молодых лиц;
- установление ассоциации мутантного генотипа C/C полиморфизма 294T/C гена PPARD с повышением уровня триглицеридов, коэффициента атерогенности, снижением холестерина липопротеинов высокой плотности и ухудшением функции эндотелия.
- установление ассоциации мутантного генотипа C/C полиморфизма G2528C гена PPARG с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, показателя окружности талии, соотношения окружности талии к окружности бедер.
- разработку и внедрение метода оценки вероятности развития нарушений обмена липопротеинов, включающая пол, отягощенную наследственность по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и значение коэффициента атерогенности у молодых лиц, обладающий высокой точностью, чувствительностью и специфичностью.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети «Интернет».

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

03.10.2025г.

Подпись(и)
удостоверяю
Инспектор по кадрам



Д.П.Саливончик