

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента,
врача-рентгеноэндоваскулярного хирурга (заведующего отделом) отдела
интервенционной кардиологии государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Стельмашка Валерия Ивановича**

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, со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК Беларуси

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, согласно приказу Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 16.01.2019 г. № 16 (п. 2 Функционирование и резервные возможности системы кровообращения в различных средовых условиях, в экстремальных и стрессовых ситуациях, при различных нагрузках; п. 3 Эпидемиология и статистика болезней системы кровообращения, разработка методов первичной и вторичной профилактики, выявления болезней системы кровообращения, диспансерного наблюдения за контингентами больных; п. 4 Этиология и патогенез, факторы риска, генетика болезней системы кровообращения; п. 7 Атеросклероз, факторы риска, клинические проявления и диагностика при различных локализациях, профилактика и лечение; п. 32 Кардиология использует знания и методы сопутствующих специальностей: морфологии, биохимии, генетики, физиологии, биофизики, молекулярной биологии, кардиохирургии и рентгеноэндоваскулярной 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

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза в большинстве стран мира, в том числе и в Республике Беларусь, занимают лидирующие позиции по вкладу в показатель

смертности населения, представляя таким образом глобальную эпидемиологическую проблему, требующую пристального внимания и комплексного подхода. Одним из ключевых факторов, запускающих механизм атерогенеза, является дислипидемия. Началом отмеченного патологического процесса служит эндотелиальная дисфункция, за которой следует целый каскад взаимосвязанных биохимических и патофизиологических изменений, ведущих к формированию атеросклеротических бляшек.

Дислипидемия может развиваться как самостоятельно, так и под влиянием совокупности других факторов риска. При этом особое внимание привлекает роль пищевых факторов, и, в частности, избыточного потребления насыщенных жирных кислот. Так, пальмовое масло, являющееся богатым источником вышеобозначенных органических веществ, неоднократно подвергалось критике в научной литературе из-за его потенциально негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. Многочисленные исследования демонстрируют корреляцию между высоким потреблением пальмового масла и увеличением риска развития дислипидемий, а также связанных с ними осложнений.

Наряду с диетическими аспектами в патогенезе нарушений липидного обмена не менее важную роль играет генетическая предрасположенность. Существующие в мировой литературе данные позволяют судить о наличии специфических генетических полиморфизмов, повышающих риск развития дислипидемии. В свою очередь, идентификация таких генетических маркеров позволит разработать более точные методы прогнозирования и персонализированные стратегии профилактики.

Вместе с тем, несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза дислипидемии и её связи с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время отсутствуют широко признанные и валидированные модели прогнозирования вероятности развития дислипидемии в возрастной группе населения моложе 40 лет. Разработка подобных моделей позволит не только выявлять лиц с высоким риском развития дислипидемии на ранних стадиях, но и оптимизировать стратегии профилактики, что в конечном итоге приведет к снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Также следует отметить, что разработка прогностических моделей позволит персонифицировать стратегии профилактики, что представляется достаточно принципиальным в контексте снижения кардиоваскулярных рисков у людей молодого возраста.

Все вышеизложенное явилось обоснованием актуальности диссертационной работы, выполненной Белоус Ю.И.

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

Выносимые на защиту положения и научные результаты диссертации обладают научной новизной, поскольку автором впервые:

1. у здоровых лиц в возрасте 18-29 лет определена частота дефицита/недостаточности витамина D и встречаемость его факторов риска;

2. определено количество пальмового масла, способствующее развитию атерогенной дислипидемии (повышению общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности). Установлено негативное влияние избыточного потребления пальмового масла на уровень артериального давления и верифицированы его пороговые значения;
3. определены новые значения безопасного потребления насыщенных жиров с пищей и их дозозависимое влияние на развитие вазомоторной дисфункции эндотелия;
4. изучены особенности распределения генотипов и аллелей полиморфизмов G2528C гена PPARG, Pro12Ala гена PPARG, 294T/C гена PPARG у молодых лиц;
5. установлена ассоциация генотипа C/C полиморфизма 294T/C гена PPARG с ухудшением параметров липидного профиля и функции эндотелия;
6. установлена ассоциация генотипа C/C полиморфизма G2528C гена PPARG с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, ухудшением антропометрических данных у молодых лиц;
7. на основании полученных собственных данных разработан калькулятор оценки вероятности развития нарушений обмена липопротеинов у лиц в возрастной группе 18-39 лет.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертации Белоус Ю.И. заключительные выводы и рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Научные положения, выводы и рекомендации базируются на результатах проспективного, когортного, одноцентрового исследования, включившего данные 137 молодых здоровых добровольцев. Группы обследуемых лиц сформированы с учетом объективных критериев включения/невключения.

В ходе выполнения работы использовались клинические, инструментальные, лабораторные методы обследования, молекулярно-генетический анализ полиморфизмов G2528C гена PPARG, Pro12Ala гена PPARG, 294T/C гена PPARG. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватной статистической обработкой данных.

Научные положения, выносимые на защиту, логически выстроены, базируются на объективном анализе полученного материала, полностью отражают основные результаты исследования. Выводы логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленной цели и задачам.

Таким образом, высокий методологический уровень работы, использование современных методов исследования и статистического анализа данных, достоверность полученных результатов, обоснованность выносимых на защиту выводов и рекомендаций по их практическому использованию не вызывают сомнений. С учетом изложенного, диссертационную работу Белоус Ю.И. следует считать завершенным научно-обоснованным квалификационным исследованием.

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

Представленное исследование обладает научной ценностью, поскольку соискателем Белоусом Ю.И. впервые были получены оригинальные сведения, расширяющие современные представления о развитии нарушений липидного метаболизма у лиц молодого возраста на фоне приема с пищей пальмового масла.

Впервые были определены пороговые значения потребляемого с пищей пальмового масла, превышение которых ассоциируется с повышением уровней атерогенных липопротеинов и оказывает негативное влияние на функцию эндотелия. Данные наблюдения позволили расширить представления о патогенезе дислипидемий.

В процессе выполнения диссертационной работы автором впервые установлена значимая роль генетических вариаций генов PPAR в возникновении отклонений липидного профиля и ухудшении эндотелиальной функции. В ходе построения многофакторных моделей была выделена группа предикторов, прогнозирующих вероятность развития нарушения обмена липопротеинов у молодых лиц, что важно для своевременного определения комплекса профилактических мероприятий и персонификации стратегии дальнейшего ведения пациентов возрастной группы моложе 40 лет.

Практическая значимость полученных результатов отражена в инструкции по применению «Метод оценки вероятности развития нарушений обмена липопротеидов у пациентов в возрасте 18-39 лет» (№ 014-0223 от 15.05.2023). Результаты исследования в практику учреждений здравоохранения г. Гродно: «Городская поликлиника № 4 г. Гродно», «Городская поликлиника № 6 г. Гродно», «Городская поликлиника № 7 г. Гродно», а также в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 4 актами о внедрении.

Социальная значимость заключается в улучшении выявления нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у людей молодого возраста. Своевременное выявление вышеобозначенных проблем и последующее проведение комплекса профилактических мероприятий позволит снизить вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы и их негативных последствий. В свою очередь это повлечет экономию денежных средств за счет предотвращения как прямых затрат, обусловленных развитием сердечно-сосудистых патологий, их осложнений и последующего лечения, так и косвенных расходов.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования 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; подготовлена также 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). Материалы диссертации представлены на научных конференциях и съездах, проводимых как на республиканском уровне, так и за рубежом.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

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.

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. Диссертационная работа представлена в объеме 87 страниц компьютерного текста, сопровождаемого 20 иллюстрациями и 28 табличными данными. Перечень задействованной литературы охватывает 123 наименования, представленных в библиографическом списке. Дополнительно, перечень научных публикаций автора диссертации включает 38 работ. Автореферат изложен на 24 страницах и полностью соответствует содержанию диссертации и отражает основные результаты и положения диссертации, выносимые на защиту.

Замечания по содержанию диссертации и автореферата

Несмотря, на присутствующие в тексте единичные грамматические ошибки, незначительные недочеты стилистического характера и отдельные опечатки, общее качество исследования остаётся высоким. Указанные погрешности не оказывают существенного влияния на ценность представленной работы и не ставят под сомнение надёжность итоговых выводов.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую претендует диссертант

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», представляет

собой завершённую квалификационную работу, выполненную с применением строгих методологических принципов. Работа обладает практической ценностью, поскольку рассматривает важные вопросы в области кардиологии, что соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук.

На основании изучения итогов научной деятельности, сформулированных заключений и предложенных практических советов, а также принимая во внимание вклад соискателя в проведение диссертационного исследования, перечень публикаций по тематике диссертации и участие в научно-практических конференциях и форумах, владение современными методологиями исследования и навыками статистической обработки информации, внедрение полученных результатов в клиническую практику и образовательный процесс, можно констатировать, что уровень научной подготовки Юлии Ивановны Белоус отвечает требованиям, предъявляемым к кандидату медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, относящейся к области медицинских наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Белоус Юлии Ивановны «Влияние энтеральной нагрузки жировым компонентом и генетических факторов на риск развития нарушений обмена липопротеинов, дисфункции эндотелия у молодых лиц», является самостоятельно выполненным научным трудом, который имеет научное, практическое и социальное значение. 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) и ее автору может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология за:

- определение количества пальмового масла, способствующего развитию атерогенной дислипидемии (повышению общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности), повышения артериального давления;
- выявление особенностей распределения генотипов и аллелей генов-регуляторов липидного обмена (полиморфизмов G2528C гена PPARG, Pro12Ala гена PPARG, 294T/C гена PPARG) у молодых лиц;
- установление ассоциации мутантного генотипа C/C полиморфизма 294T/C гена PPARG 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 калькулятора для оценки вероятности развития нарушений обмена липопротеинов 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,
врач-рентгеноэндоваскулярный хирург
(заведующий отделом) отдела интервенционной
кардиологии ГУ «Республиканский научно-
практический центр «Кардиология»

В.И.Стельмашок

