

## ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора Либис Романа Ароновича на диссертацию Вуколовой Юлии Юрьевны на тему «Значение пропротеин конвертазы субтилизин кексин тип 9 и маркеров воспаления в развитии каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология

### Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Вуколовой Юлии Юрьевны посвящено проблеме атерогенеза у пациентов с артериальной гипертензией. Риск сердечно-сосудистой патологии непосредственно связан с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией. В процессе атерогенеза, помимо модификации липопротеидов, существенное значение имеют и механизмы хронического воспаления. Гиперхолестеринемия и системное воспаление являются основными причинными факторами риска ишемической болезни сердца и связанной с ней смертности, а холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) является основной мишенью в рекомендациях по дислипидемии.

Важно подчеркнуть, что снижение уровня ХС-ЛПНП до очень низкого уровня не устраняет сердечно-сосудистый риск. Новые стратегии лечения гиперлипидемии направлены на внедрение терапии, снижающей уровень ХС-ЛПНП, а также для устранения остаточного риска, связанного и с другими липопротеидами. Достижения в медицине позволили разработать новые биологические и химические методы лечения, нацеленные на конкретные пути липидного обмена. В этом контексте новые соединения, находящиеся в стадии клинической разработки, будут изучать возможность воздействия на пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Определение PCSK9 для опти-

6	№ 1230/02-23-3
листов	10 01 20 24
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
тел./факс +7(846) 374-10-03	

мизации стратификации ССР является актуальной задачей. Интеграция циркулирующих биомаркеров, отражающих патогенез атеросклероза, в клиническую практику, способствует не только прогнозу ССР, но и эффективной терапии.

### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в выявлении прогностической ценности определения сывороточного уровня PCSK9, маркеров воспаления (провоспалительного IL-8, противовоспалительного IL-10) и цитокинового дисбаланса (IL-8/ IL-10) у пациентов с АГ и их взаимосвязи с традиционными факторами риска, сердечно-сосудистым ремоделированием.

В работе продемонстрированы взаимосвязи уровней PCSK9 с маркерами воспаления и показателями суточного мониторирования АД (СМАД) и вегетативного статуса (холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) у пациентов с АГ. Проведена оценка степени выраженности воспаления и атеросклероза каротидных и коронарных сосудов в зависимости от уровня PCSK9 у пациентов с АГ.

Достоверность результатов диссертационной работы базируются на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах диагностики и статистической обработки с применением методов доказательной медицины.

Научная новизна подтверждена наличием разработанной программы для ЭВМ – прогноз риска развития атеросклероза у пациентов с АГ (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2020617886 от 15.07.20 г).

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе Вуколовой Ю.Ю., имеют в своей основе глубокий анализ полученных результатов, логично изложены и убедительны. Диссертация выполнена на современном научно-методическом уровне, базируется на результатах

изучения достаточного объема клинических данных 162 пациентов в исследовании. Задачи, поставленные автором в рамках исследования, решены; сформулированные выводы вполне им соответствуют. Положения, выносимые на защиту, обоснованы и отражены в диссертации. Результаты последовательны, доказательны, научны. Проведенный статистический анализ подтверждает достоверность полученных диссертантом результатов.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Полученные автором результаты включены в программу учебного процесса и используются в проведении практических занятий и лекций по курсу внутренние болезни для студентов 4-5 курсов и ординаторов кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. Материалы исследования используются для слушателей курса ФПК «Транспортная медицина» и могут быть рекомендованы для других профильных кафедр медицинских ВУЗов. Данные работы включены в программу ранней диагностики, профилактики и лечения пациентов с АГ на базе ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» г. Самара в отделении кардиологии № 1 с центром артериальной гипертензии.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация Вуколовой Ю.Ю. построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 84 отечественных и 177 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 53 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность проблемы, которой посвящено диссертационное исследование. Определены цель и четкие задачи исследования, обозначены положения, выносимые на защиту. Сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимости работы.

В первой главе представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по проблематике артериальной гипертензии и патогенетической роли PCSK9 и IL-8, -10 в атерогенезе.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Приведен дизайн сравнительного, одномоментного нерандомизированного исследования. Дана клиническая характеристика исследуемой когорты, характеристика проводимых диагностических исследований лабораторных и инструментальных (СМАД, ХМЭКГ, УЗ БЦС, ЭХОКГ, КАГ) и используемых материалов. Диссертантом подробно описаны методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, проводимая статистически обоснованная оценка взаимосвязей различных факторов риска с показателями биомаркеров и инструментальной оценкой изменения органов мишеней при АГ.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов и подведению итогов проведенного исследования. Полученные выводы информативны и соответствуют задачам работы. Даны практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы составлен согласно требованиям ГОСТ.

Содержание автореферата, выполненного в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ, соответствует основным положениям диссертации. Диссертационная работа соответствует шифру специальности 3.1.20 Кардиология.

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 статья в журнале базы данных Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020617886, 15.07.2020 год.

Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на специализированных кардиологических и терапевтических конгрессах и конференциях.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В ходе ознакомления с диссертационной работой возник ряд вопросов, требующих уточнения:

1. Уважаемая Юлия Юрьевна, чем обусловлен выбор группы исследуемых пациентов в вашей работе? Есть ли у Вас основания полагать, что уровень пропротеин конвертазы субтилизин кексин тип 9 и маркеров воспаления имеет особое значение в развитии каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией в отличие от других групп пациентов?
2. Всем пациентам с артериальной гипертонией в данном исследовании выполнена коронарная ангиография. По каким показаниям проводилось данное исследование?
3. Почему из маркеров воспаления Вами выбраны именно интерлейкины, без учета традиционных параметров, таких как СОЭ, СРБ?
4. Какие механизмы лежат в основе повышения уровня изучаемых маркеров системного воспаления при АГ?

### **Заключение**

Диссертация Вуколовой Юлии Юрьевны на тему: «Значение пропротеин конвертазы субтилизин кексин тип 9 и маркеров воспаления в развитии каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертонией» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи индивидуализации стратификации сердечно-сосудистого риска, в том числе развития каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией с учетом

показателей PCSK9 и маркеров воспаления, что имеет существенное значение для кардиологии.

Диссертационная работа Вуколовой Юлии Юрьевны соответствует критериям, установленным для диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства №842 от 24.09.2013 г. в редакции, утвержденной Постановлением Правительства РФ №1786 от 26.10.2023 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент  
Заведующий кафедрой  
госпитальной терапии  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (3.1.20 Кардиология), профессор

 Роман Аронович Либис

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

460014, Российская Федерация, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6 Тел: 8 (3532) 50-06-06

E-mail: office@orgma.ru

Web-сайт: <https://www.orgma.ru>

*24.12.2023*



*Созавком экзамена*  
*10.01.2024* 