

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента

на диссертационную работу Ким Зульфий Фаритовны «Клинико-генетические особенности различных вариантов нарушений липидного обмена», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

### **Актуальность исследования**

Актуальность работы Ким З.Ф. обусловлена необходимостью изучения нового подхода к скринингу, прогнозированию течения атеросклероза и снижению риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с наследуемыми и приобретенными нарушениями липидного обмена. Убедительные данные крупномасштабных рандомизированных исследований показали, что эффективное лечение дислипидемии может снизить смертность от всех причин и коронарную смертность.

### **Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе Ким З.Ф. изучена частота встречаемости атеросклероза брахиоцефальных артерий (АС БЦА) у пациентов с дислипидемией, доказано, что АС БЦА ассоциирован с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Известно, что наиболее тяжелой формой нарушения липидного обмена с наиболее агрессивным течением атеросклероза является семейная гиперхолестеринемия (СГХС). На сегодняшний день исследования, проведенные за рубежом и в России продемонстрировали роль в патогенезе СГХС генов рецептора липопротеида низкой плотности (ЛНП-Р), аполипопротеина В (АПОВ), пропротеин-конвертазы субтилин/кексина типа 9 (ПКСК9). Диссертантом доказано, что основные составляющие критериев скрининга на СГХС имеют различное прогностическое значение в приложении к идентифицированным вариантам генов ЛНП-Р или АПОВ. На основании полученных данных предложен алгоритм дифференцированного



подхода к выявлению СГХС у пациентов с нарушениями липидного обмена в зависимости от пола, и у женщин – от наступления менопаузы.

Автором установлена взаимосвязь изоформ гена аполипопротеида Е (АПОЕ) е2, е4 с уровнями показателей липидного спектра крови в зависимости от пола и возраста, определены атерогенные изоформы АПОЕ, продемонстрирована меньшая значимость е2 в отношении развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ).

Впервые определены 53 не описанных ранее варианта генов АПОВ, ПКСК9, АПОЕ, которые потенциально способны оказывать влияние на прогноз пациентов с дислипидемией.

Автором на основании молекулярно-генетического обследования пациентов с нарушениями липидного обмена получены данные о распределении генотипов и частотах встречаемости аллелей генов ЛНП-Р, АПОВ, ПКСК9, изоформ АПОЕ.

#### **Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику**

Научное значение диссертационной работы Ким З.Ф. обосновано полученными данными о наиболее значимых показателях, ассоциированных с высоким риском АССЗ. Установлены клинические факторы, позволяющие прогнозировать риск развития АССЗ у пациентов с дислипидемией.

Предложены принципиально новые алгоритмы для выделения среди пациентов с дислипидемией групп риска развития раннего и/или быстро прогрессирующего атеросклероза.

Несомненную практическую ценность имеет предложенная Ким З.Ф. индивидуально-ориентированная стратегия выявления пациентов с предполагаемой СГХС, которая способствует раннему определению лиц, требующих углубленного обследования, особой терапевтической тактики и динамического наблюдения. При этом обращает внимание, что в случае лабораторного подтверждения СГХС необходимо проведение каскадного



скрининга членов семьи с целью идентификации пациентов и своевременной разработки мер профилактики АССЗ.

Практическая значимость заключается в применении дополненного алгоритма амбулаторного наблюдения за пациентами с нарушениями липидного обмена, что позволяет более четко ориентироваться в маршрутизации пациентов и объеме диагностических процедур.

Автором предложена методика «Школы больных с нарушениями липидного обмена» на базе центра липидологии, с возможностями очного и он-лайн обучения, а также ведение регионального регистра пациентов с первичной и вторичной дислипидемией, что будет способствовать повышению приверженности пациентов к лечению и достижению целевых уровней ХС-ЛНП. В работе продемонстрированы важные данные, посвященные применению диагностических, лечебных и организационных мероприятий для улучшения прогноза пациентов с нарушениями липидного обмена.

Полученные результаты, выводы и основные положения диссертации используются в лекционном материале и проведении практических занятий ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России для подготовки студентов, ординаторов, врачей по первичной подготовке, в рамках повышения квалификации и непрерывного медицинского образования, а также применяются в практической работе медицинских организаций Республики Татарстан. Разработано и издано учебное пособие «Семейная гиперхолестеринемия. Вопросы диагностики и лечения» для ординаторов, обучающихся по специальностям «Терапия», «Кардиология». Получены свидетельства о государственной регистрации.

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

Научные положения, выводы и рекомендации получены на большом клиническом материале (1233 пациента, у 421 из них проведен генетический анализ); применены современные диагностические методы, результаты



подвергнуты детальному статистическому анализу и сопоставлены с доступными литературными данными.

Методически обоснованный подход к построению дизайна исследования и его адекватная статистическая обработка гарантируют надежность и обоснованность полученных выводов. В диссертационной работе применены современные методики комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования. Статистический анализ проводился с использованием современных автоматизированных программ, что свидетельствует о достоверности полученных результатов и обоснованности научных положений.

Цель и задачи исследования сформулированы четко и корректно. Научные выводы подробно аргументированы и исходят из результатов исследования, соответствуя задачам. Разработанные рекомендации имеют важную научно-практическую значимость.

На основании результатов настоящей диссертационной работы Ким З.Ф. подготовила и опубликовала 15 работ, в том числе 13 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 10 из которых опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus; получены 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

#### **Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования**

Диссертация Ким З.Ф. является методологически выдержанным и законченным научным трудом. Диссертация выполнена согласно требованиям, изложена в классическом стиле и состоит из введения, глав обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Работа изложена на 285 страницах машинописного текста, содержит 14 рисунков и 54 таблицы.



Во введении автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы, рассматривает описанные в литературе данные по теме диссертации и нерешенные вопросы. С учетом описанных актуальности, новизны и практической значимости в этом разделе сформулированы цель и задачи работы.

В Главе 1 «Обзор литературы» Ким З.Ф. изложены современные научно-практические и методические взгляды на медико-социальную значимость АССЗ с акцентом на дислипидемию, представления о гендерных различиях нарушений липидного обмена, а также гипертриглицеридемии, вторичных дислипидемий. Достаточно полно представлены различные точки зрения на взаимосвязи гипертонической болезни, атеросклероза брахиоцефальных артерий, ишемической болезни сердца, семейной гиперхолестеринемии и различных вариантов нарушений липидного обмена. Автор логично обосновывает необходимость изучения генетических нарушений у лиц с дислипидемией. Рассматривается фармакогенетика статинов, анализируется организация липидологической службы.

В Главе 2 «Материал и методы исследования» подробно изложен дизайн работы, методы обследования. Методология диссертационной работы определена принципами доказательной медицины и организована в соответствии с поставленными целями и задачами. Описана статистическая обработка данных исследования.

В Главе 3 «Результаты собственных исследований» дана характеристика выделенных групп пациентов, представлены результаты выявленных основных клинических характеристик, определяющих риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с дислипидемией. Приведены результаты изучения распространенности основных факторов риска развития атеросклероза у пациентов с нарушениями липидного обмена и АССЗ. Автором проведен анализ клинических особенностей нарушений липидного обмена у женщин и мужчин. Представлена клинико-генетическая характеристика пациентов с гипертриглицеридемией. В исследовании



изучены клинические характеристики пациентов с дислипидемией и различными нозологиями (сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, ожирение, гипертоническая болезнь, АС БЦА, ишемическая болезнь сердца). Представлены данные о наследственных факторах, влияющих на нарушение липидного обмена. Освещена роль отдельных генетических маркеров и мутаций в развитии СГХС. Проведена и представлена клиническая характеристика пациентов с нарушениями липидного обмена и вариантами гена ЛНП-Р, АПОВ, ПКСК9, пациентов с полиморфизмом гена АРОЕ.

На основании результатов исследования обоснована целесообразность организация службы липидологической помощи населению, проведения каскадного скрининга для выявления дислипидемий, наблюдения и лечения пациентов с нарушениями липидного обмена. Разработанная автором структурированная программа школы для пациентов с нарушениями липидного обмена показала свою эффективность.

Глава «Заключение» обобщает полученные Ким З.Ф. результаты исследования в сопоставлении с имеющимися публикациями по аналогичным вопросам и позволяет представить работу, как самостоятельное законченное исследование.

Выводы диссертации сформулированы четко и отвечают на поставленные задачи. Их содержание вытекает из анализа фактического материала и полученных результатов. Практические рекомендации логичны и могут использоваться в клинической практике.

**Содержание автореферата** полностью отражает все основные положения диссертации, автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако возникли следующие вопросы:

1. Изучали ли Вы взаимосвязь гипертриглицеридемии различной выраженности с риском развития СС заболеваний атеросклеротического генеза?



## Заключение

Диссертация Ким Зульфии Фаритовны на тему «Клинико-генетические особенности различных вариантов нарушений липидного обмена», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Галявич А.С., представляет собой законченную самостоятельную научно-квалифицированную работу, выполненную с применением современного комплекса диагностических методов исследования, в которой содержится решение важной научной проблемы кардиологии – снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с наследуемыми и приобретенными нарушениями липидного обмена.

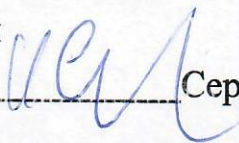
По актуальности, степени обоснованности, научно-практической значимости и научных положений, выводов и рекомендаций, научной новизне и достоверности полученных результатов диссертация З.Ф.Ким соответствует критериям, которые устанавливает п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (редакция Постановления Правительства Российской Федерации № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. З.Ф.Ким заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

### Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент,  
главный научный сотрудник,  
руководитель лаборатории фенотипов  
атеросклероза отдела проблем атеросклероза  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения «Национальный медицинский  
исследовательский центр кардиологии имени  
академика Е.И. Чазова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации



Сергиенко Игорь Владимирович



Подпись доктора медицинских наук, доцента Сергиенко Игоря Владимировича заверяю:

Ученый секретарь ИКК

Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
кардиологии имени академика Е.И. Чазова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Доктор медицинских наук



Женакова Юлия Валерьевна

«16» 09.2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15 А.

Телефон, e-mail учреждения: +7(495) 150-44-19, info@cardioweb.ru.