

«УТВЕРЖДАЮ»  
Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского  
Минздрава России  
д.м.н., доцент Александр Сергеевич Федонников



« 22 » ноября 2022 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России) о научно-практической значимости диссертации Блохиной Анастасии Викторовны «Фенотипические особенности и приверженность к гиполипидемической терапии у больных с генетически детерминированными атерогенными гиперлипидемиями», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки

### Актуальность темы выполненной работы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза занимают лидирующее положение в структуре причин смертности как в России, так и за рубежом. При этом распространенность одного из ведущих факторов риска в патогенезе атеросклероза, гиперлипидемии (ГЛП), по-прежнему сохраняется на высоком уровне. Высокоатерогенные ГЛП, обуславливающие раннее развитие и прогрессирования атеросклероза, его осложнений, могут иметь генетически обусловленную этиологию. Необходима своевременная диагностика генетически детерминированных атерогенных ГЛП с целью постановки верного диагноза, назначения

патогенетически обоснованной гиполипидемической терапии (ГЛТ), снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) пациентов и предотвращения развития сердечно-сосудистых событий.

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о выраженной фенотипической гетерогенной генетически детерминированных ГЛП, создающей трудности их дифференциальной диагностики. Так, фенотипическая гетерогенность семейной гиперхолестеринемии (СГХС) обусловлена как ее генетическим разнообразием, так и наличием традиционных факторов риска ССЗ атеросклеротического генеза. Семейная дисбеталипопротеидемия (СДЛП) может иметь ряд сопутствующих метаболических заболеваний и состояний, которые также вносят вклад в гетерогенность фенотипа. Полигенная гиперхолестеринемия (ГХС) может имитировать моногенные формы ГХС или сочетаться с другими нарушениями липидного обмена. Комплексное сравнение генетически детерминированных ГЛП друг с другом, а также с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена является актуальной научно-практической задачей. Кроме этого, распространенность высокоатерогенной СДЛП ранее в России не оценивали, информативность биохимических критериев ее диагностики на представителях российской популяции не изучали.

Одной из ведущих проблем практического здравоохранения является низкая приверженность пациентов врачебным рекомендациям.

Приверженность как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии – важнейший компонент в комплексном ведении больных с генетически детерминированными ГЛП, одной из которых является распространенная и высокоатерогенная СГХС. Информированность больных о наличии у них генетического нарушения, приводящего к развитию атерогенной ГЛП может способствовать улучшению приверженности пациента врачебным рекомендациям.

Диссертационная работа Блохиной А.В., которая посвящена комплексному изучению фенотипических особенностей генетически детерминированных атерогенных ГЛП (СДЛП, СГХС, полигенной ГХС) при сравнении их друг с другом, а также с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена; оценке распространенности СДЛП, изучению информативности ее диагностических критериев; всестороннему изучению роли генетического тестирования в приверженности медикаментозной и немедикаментозной ГЛТ.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Блохиной А.В. выполнена в соответствии с научно-исследовательской работой ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в рамках темы «Разработка интегрированных систем прогнозирования в персонализированной медицине» (гос. регистрация № 121021700364-1 от 17.02.21г.).

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационной работы Блохиной А.В. не вызывает сомнений.

Исследование выявило высокую распространенность атерогенной генетически детерминированной СДЛП среди представительной выборки лиц из Ивановской области. В работе Блохиной А.В. впервые была изучена информативность доступных для применения в клинической практике биохимических алгоритмов диагностики СДЛП, а именно: АпоВ-алгоритма и соотношения холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности к аполипопротеину В на лицах одного из Центральных регионов России.

Проведен комплексный сравнительный анализ фенотипических особенностей больных СДЛП, СГХС и полигенной ГХС, в т.ч. по сравнению с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена.

Впервые проведена оценка фактического питания и сравнение интенсивности физической нагрузки у пациентов с СГХС в зависимости от информированности о результатах генетического тестирования. Впервые в рандомизированном исследовании больных СГХС всесторонне изучена роль генетического тестирования в приверженности медикаментозной ГЛТ.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе Блохиной А.В., соответствуют представленным результатам проведенного исследования и содержат новые научные данные.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Исследование, проведенное в рамках диссертационной работы Блохиной А.В., имеет значительную научно-практическую значимость в области кардиологии.

Выявленная высокая распространенность атерогенной генетически детерминированной СДЛП в одном из регионов Центральной России (Ивановской области) свидетельствует о тяжелом бремени данного заболевания и подчеркивает необходимость своевременного выявления СДЛП.

Изучение информативности биохимических алгоритмов диагностики СДЛП показало, что применение АпоВ-алгоритма на представителях российской популяции в настоящее время нецелесообразно. Необходима коррекция алгоритма с учетом национальных особенностей распределения уровня аполипопротеина В. Соотношения холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности к аполипопротеину В имеет низкую специфичность, в связи с чем его применение на представителях российской популяции в настоящее время также нецелесообразно. Сочетание двух критериев, а именно гаплотипа  $\epsilon_2\epsilon_2$  гена *APOE* и уровня триглицеридов  $\geq 1,5$

ммоль/л может способствовать улучшению выявляемости больных СДЛП, стратификации ССР и своевременному назначению лечения.

Проведенный комплексный сравнительный анализ фенотипических особенностей больных СДЛП, СГХС и полигенной ГХС, в т.ч. по сравнению с выраженной ГХС и лицами без нарушений липидного обмена позволяет предположить наличие генетически детерминированных ГЛП, провести их дифференциальную диагностику, назначить своевременное лечение; указывает на высокий потенциал проведения ультразвукового исследования каротидных и феморальных артерий пациентам с ГЛП с целью оценки выраженности периферического атеросклероза.

Обнаружены преимущества и ограничения информированности о результате генетического тестирования на СГХС, а именно: знание пациентом о положительном результате генетического тестирования на СГХС может повысить долю лиц, соблюдающих врачебные рекомендации, а об отрицательном – снизить приверженность рекомендуемой медикаментозной ГЛТ. Результаты работы Блохиной А.В. подчеркивают необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов с отрицательным результатом генетического тестирования.

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

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций и достоверность результатов не вызывают сомнений. Работа

Блохиной А.В. четко структурирована. Подробно описан дизайн исследований, материалы и методы, результаты диссертационной работы, что свидетельствует о высокой степени обоснованности полученных в работе выводов и рекомендаций. Работа выполнена на достаточном методологическом уровне, позволившем сформулировать достоверные и научно обоснованные научные положения, выводы и рекомендации. Достоверность результатов работы обусловлена проведенным анализом статистической мощности исследований (сравнение ГЛП и субисследование GENMOTIV-FH) при имеющихся размерах выборок, что позволило получить статистически значимые результаты. Распространенность СДЛП была изучена на репрезентативной выборке лиц. Исследование GENMOTIV-FH имеет проспективную часть с периодом наблюдения 6 месяцев. В работе применены современные методы молекулярно-генетического анализа, а также статистической обработки полученного материала (применение моделей логистической регрессии с введением в анализ поправок на основные факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза, что способствовало максимальному исключению их влияния на полученные в работе межгрупповые различия). Проверка диссертации по системе «Антиплагиат» показала, что работа обладает высокой степенью оригинальности (91,74%). Полученные в диссертации выводы и практические рекомендации полностью основаны на собственных результатах и соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

## Рекомендации по использованию результатов и выводов

### диссертационной работы

Выявленные фенотипические различия генетически детерминированных атерогенных ГЛП, а также обнаруженные преимущества и недостатки информированности о результатах генетического тестирования на СГХС могут быть использованы в работе консультативных отделений, стационарах кардиологического и терапевтического профиля, специализированных центрах нарушений липидного обмена. Определение гаплотипа e2/e2 гена *APOE* у лиц с уровнем триглицеридов  $\geq 1,5$  ммоль/л актуально в условиях молекулярно-генетической лаборатории.

Основные положения и выводы диссертационной работы могут быть также использованы в учебном процессе слушателей факультетов повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. Результаты работы апробированы и внедрены в работу лаборатории клиномики, молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, практическую работу врачей кардиологов консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

### Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенности в целом

Диссертационная работа Блохиной А.В. оформлена в традиционной форме, написана хорошим литературным языком, изложена на 195 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а



также списка литературы, включающего 38 отечественных источников и 158 иностранных. Текст диссертации содержит 37 таблиц и 24 рисунка.

Во «Введении» автором четко обозначена актуальность проведенного исследования, ясно сформулированы цель и задачи работы, представлена научная новизна полученных данных, их теоретическая и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту. В главе «Обзор литературы» значительное внимание уделено описанию всех аспектов фенотипических особенностей генетически детерминированных атерогенных ГЛП, сделан акцент на проблеме приверженности пациентов врачебным рекомендациям. Иллюстрации обобщают изложенный материал. В главе «Материалы и методы» структурировано описан дизайн исследований сравнения ГЛП и субисследования GENMOTIV-FH. Автор подробно представляет все методы, используемые в работе. Глава «Результаты исследования» представлено структурно, с подразделами, наполнена наглядными иллюстрациями и содержательными таблицами. Достоверность результатов не вызывает сомнений. В главе «Обсуждение» анализ полученных результатов сопоставляется с данными отечественных и зарубежных исследований. Выводы и практические рекомендации являются обоснованным, аргументированным и логическим следствием полученных результатов, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Диссертационная работа Блохиной А.В. представляет законченный научный

труд, в котором достигнута поставленная цель, решены задачи исследования. Название работы соответствует содержанию диссертации.

### Публикации автора по теме диссертации и личный вклад

По результатам диссертации опубликовано 16 научных работ, в т.ч. 10 статей в журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России, из них 8 в журналах международного научного цитирования Scopus (в т.ч. 3 статьи в зарубежных журналах), 1 статья в российском рецензируемом журнале, не входящем в Перечень ВАК, 5 тезисов в российских сборниках трудов научных конференций. Основные теоретические положения и выводы диссертации также доложены на международных и всероссийских конгрессах и конференциях. Блохина А.В. участвовала на всех этапах работы, в т.ч. в разработке проекта и дизайна исследования GENMOTIV-FH; наборе пациентов, проведении визитов, сборе суточного воспроизведения рациона питания; анализе генетических данных; разработке информационного материала для пациентов; ассистировании при проведении ультразвукового исследования каротидных и феморальных артерий. Автор самостоятельно проводила статистическую обработку и интерпретацию результатов субисследования GENMOTIV-FH, активно участвовала в статистической обработке материала кросс-секционного исследования, написании публикаций по результатам диссертационного исследования.

Автореферат отражает наиболее важные положения диссертации, дает представление обо всех этапах проделанной работы, содержит в кратком

виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации.

### Замечания к работе

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

### Заключение

Диссертационная работа Блохиной Анастасии Викторовны на тему «Фенотипические особенности и приверженность к гиполипидемической терапии у больных с генетически детерминированными атерогенными гиперлипидемиями», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая задача в области кардиологии по изучению фенотипических особенностей генетически детерминированных атерогенных гиперлипидемий и роли генетического тестирования в приверженности пациентов рекомендуемой гиполипидемической терапии, что имеет существенное значение для практической медицины.

По своей актуальности, методическому уровню, научной и практической новизне, достоверности представленных данных диссертация Блохиной А.В. полностью соответствует всем требованиям, в т.ч. п.9

«Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ №723 от 30.07.2014 г., №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2016 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г. и др.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Блохина Анастасия Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв на диссертацию Блохиной А.В. заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, протокол № 8 от 19.10.2022

Заведующий кафедрой факультетской терапии  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского  
Минздрава России, доктор медицинских наук,  
профессор

(специальность 3.1.20. Кардиология)

Шварц Юрий Григорьевич

Подпись д.м.н., проф. Шварца Ю.Г. заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета,  
д.м.н., доцент

Липатова Т.Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел.: +7(845-2)-27-33-70. e-mail: meduniv@sgmu.ru.



Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Саратовский государственный медицинский  
университет имени В. И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского  
Минздрава России)  
Б. Казачья ул., д.112, г. Саратов, 410012  
тел.: (8452) 66-97-00, 27-33-70  
факс: (8452) 51-15-34  
E-mail: [meduniv@sgmu.ru](mailto:meduniv@sgmu.ru)  
<http://www.sgmru.ru>  
ОКПО 01963503 ОГРН 1026402664903  
ИНН/КПП 6452006471/645201001  
07.10.2022 № 10/2862

На № 01/01-771 от 21.09.2022

**В диссертационный совет  
21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданный  
на базе ФГБУ ВО «НМИЦ ТПМ»  
Минздрава России**

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Еремин Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, доцент, ректор ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России
Фамилия Имя Отчество лица, утверждающего отзыв ведущей организации на диссертацию, ученая степень, отрасль науки, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы	Федонников Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, проректор по научной работе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего и подписавшего отзыв ведущей организации (специальность 3.1.20. Кардиология)	Шварц Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России
Список основных публикаций работников структурного подразделения, в котором будет готовиться отзыв, по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № S1. – С. 35-40. 2. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ассоциированные с риском развития артериальной гипертензии (обзор) // Саратовский

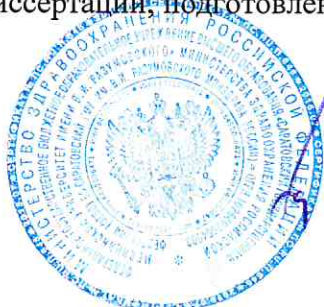
	<p>научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 724-728.</p> <p>3. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г., Мартынович Т.В., Федотов Э.А. Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с кардиоваскулярным риском, у молодых, относительно здоровых лиц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 45-50.</p> <p>4. Царева М.О., Шмойлова А.С., Шварц Ю.Г. Артериальная гипертензия и показатели ультразвукового исследования сердечно-сосудистой системы у спортсменов-ветеранов // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 1 (20). – С. 24-30.</p> <p>5. Щаницын И.Н., Шварц Е.Ю., Ишмухаметова Р.А., Воздеева А.С. Скрининговое ультразвуковое исследование сонных артерий у асимптомных пациентов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т.15. – № 1. – С. 190-199.</p> <p>6. Шварц Ю.Г., Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Федотов Э.А. Гены, ассоциированные с нарушениями липидного обмена и регуляции артериального давления, и психовегетативные изменения у молодых, относительно здоровых лиц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 6. – С. 53-57.</p>
--	--

Адрес ведущей организации

Индекс	410012
Объект	ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России
Город	Саратов
Улица	Большая Казачья
Дом	112
Телефон	(8452) 27-33-70, (8452) 66-97-00
e-mail	meduniv@sgmu.ru
web-сайт	www.sgm.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной работе



А.С. Федонников

Исп.: Калюта Т.Ю.  
Тел.: 8 (8452) 39-47-91