

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук Лифшиц Галины Израилевны на диссертационную работу Бурдейной Анны Львовны на тему: «Роль атерогенных липопротеидов в развитии дегенеративного стеноза аортального клапана» по специальности 14.01.05 – Кардиология.**

### **Актуальность темы исследования**

Дегенеративный аортальный стеноз является наиболее распространенной формой клапанных пороков сердца в странах с высоким уровнем дохода и может стать серьезной проблемой здравоохранения. В настоящее время не существует медицинских методов лечения, которые замедляют или останавливают прогрессирование заболевания. Единственным доступным методом лечения является замена аортального клапана, оптимальные сроки которой однозначно неизвестны и подходят не всем пациентам.

Диссертация Бурдейной А.Л. посвящена оценке связи атерогенных липопротеидов с развитием дегенеративного стеноза аортального клапана. В работе оценена связь липопротеидов низкой плотности, липопротеида(а) [Лп(а)], а также холестерина липопротеидов низкой плотности, скорректированного по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а) с наличием аортального стеноза, как в общей когорте обследованных больных, так и с учетом наличия или отсутствия ИБС. Связь данных липопротеидов с развитием аортального стеноза в настоящее время активно обсуждается в мировой литературе и является актуальным вопросом, в том числе, и с точки зрения возможной мишени для медикаментозной терапии.

В рамках изучения патогенеза аортального стеноза широко обсуждается воспалительная реакция, как иницирующий фактор данного процесса. Для оценки вклада воспаления диссертантом был проанализирован нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), как простой и доступный маркер системного воспалительного ответа. По данным исследований существуют данные о связи НЛИ с развитием аортального стеноза, однако число таких работ не многочисленно и его дальнейшее изучение является весьма актуальным. В

последнее время в мировой литературе стали появляться данные о роли аутотаксина, как активного участника патогенеза дегенеративного аортального стеноза. В связи с чем попытка проанализировать его связь с наличием аортального стеноза в данной работе также является интересной задачей.

Актуальность работы Бурдейной А.Л. определяется немногочисленностью исследований по изучению связи атерогенных липопротеидов с наличием аортального стеноза в Российской Федерации (РФ) и отсутствием работ, посвященных оценке роли Лп(а), его генотипа и фенотипа в развитии аортального стеноза в зависимости от наличия ИБС, а также немногочисленностью в мировой литературе и отсутствием в РФ работ по оценке связи таких показателей воспаления как НЛИ и аутотаксина с наличием аортального стеноза.

### **Научная новизна исследования**

В представленной работе впервые показано, что:

- повышение уровня липопротеида(а) в сыворотке крови ассоциируется с наличием аортального стеноза у пациентов без сопутствующей ИБС, а самая высокая концентрация липопротеида(а) определялась в группе пациентов с аортальным стенозом и ИБС (медиана [25%-75%] 22,6 [6,6;45,2] мг/дл);
- частота гетерозиготного генотипа *LPA* для rs3798220 выше у пациентов с аортальным стенозом вне зависимости от сопутствующей ИБС, по сравнению с пациентами без аортального стеноза;
- нейтрофильно-лимфоцитарный индекс является маркером наличия аортального стеноза вне зависимости от других факторов риска и концентрации липопротеида(а).

### **Научно-практическая значимость работы**

Концентрация Лп(а) ассоциируется с наличием аортального стеноза вне зависимости от возраста и других факторов риска. Пациенты с гиперлипипропротеидемией(а) (Лп(а)≥30 мг/дл) чаще имеют аортальный стеноз на фоне ИБС. Выявлена низкая частота мутантных аллелей для однонуклеотидных полиморфизмов rs3798220 и rs10455872 гена *LPA*, частота гетерозиготных

генотипов для полиморфизма rs3798220 составила 8%, для rs10455872 – 11%. У пациентов с гетерозиготным генотипом медиана концентрации Лп(а) значительно выше, чем у пациентов с «дикими» генотипами по обоим полиморфизмам. Уровень СРБ и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не связаны с наличием аортального стеноза, тогда как НЛП является простым и доступным маркёром наличия аортального стеноза.

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

Достоверность полученных в работе результатов определяется достаточным объемом клинического материала, включающего 313 пациентов. Всем пациентам проводились современные методы диагностики и лечения. Полученный материал обработан с применением стандартных методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертация построена традиционным образом и состоит из следующих основных разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы». Работа хорошо иллюстрирована, предоставлен клинический пример. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 36 рисунками.

### **Обзор литературы**

В первой главе на основе литературного обзора освещено современное состояние проблемы, эпидемиология заболевания, раскрыты патофизиологические аспекты дегенеративного аортального стеноза. В обзоре также освещены теоретические возможности медикаментозного лечения, а также описаны показания и варианты инвазивного вмешательства.

### **Материал и методы**

В этой главе дана характеристика клинического материала и методов исследования, описаны основные принципы проведения лабораторно-инструментальной диагностики, методы статистического анализа. Подробно описана методика измерения концентрации липопротеида(а) и холестерина липопротеидов низкой плотности, механизм определения фенотипа апобелка(а) и генотипа *LPA*. В исследование включено 313 пациентов: 164 пациента с аортальным стенозом, разделенные на лиц с ИБС (n=102) и без (n=62) и 44 пациента группы контроля – без аортального стеноза и ИБС, кроме того, автором была введена группа сравнения, куда вошли пациенты без аортального стеноза, но с ИБС. Все методы являются современными и релевантными.

### **Результаты исследования**

Результаты работы изложены в правильной последовательности, полно и логично. Использованные рисунки и таблицы позволяют в полной мере оценить полученные результаты.

В результате исследований было выявлено, что концентрация Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл ассоциируется с наличием дегенеративного аортального стеноза у пациентов без ишемической болезни сердца. Ишемическая болезнь сердца у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) развивается раньше, чем происходит формирование аортального стеноза. Наличие у пациента низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) не ассоциируется с дегенеративным аортальным стенозом. Гетерозиготные генотипы для полиморфизмов гена *LPA* rs3798220 и rs10455872 связаны с повышенной концентрацией Лп(а). Гетерозиготный генотип однонуклеотидного полиморфизма rs3798220 чаще встречается среди пациентов с аортальным стенозом. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ассоциируется с наличием аортального стеноза независимо от уровня Лп(а) и классических факторов риска атеросклероза.

### **Обсуждение полученных результатов**

В данной главе представлен обобщенный анализ полученных данных и сопоставление их с результатами зарубежных исследований, что

свидетельствует о глубоком осмыслении автором изученной проблемы и полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

Ознакомление с диссертацией оставляет впечатление о соискателе, как о грамотном исследователе, способном правильно обрабатывать и интерпретировать полученные в ходе исследования результаты, умеющим решать сложные научно-практические задачи.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет.

В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Есть ли гендерные различия в уровнях определяемых белков?
2. Причина ускоренного СОЭ у пациентов с аортальным стенозом?
3. Согласно Вашим данным выявлена низкая частота гетерозиготных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов rs1045872 и rs3798220, соответствует ли это данным мировой литературы?
4. Почему в качестве одного из воспалительных маркеров был выбран аутотаксин? Как Вы объясните отсутствие его связи с аортальным стенозом в данном исследовании?

Высказанные вопросы не являются критическими, носят дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

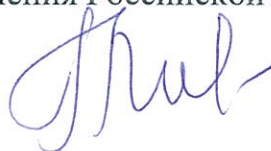
## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационное исследование Бурдейной Анны Львовны на тему: «Роль атерогенных липопротеидов в развитии дегенеративного стеноза аортального клапана» по специальностям 14.01.05 – Кардиология является оригинальным, самостоятельным, законченным научно-исследовательским трудом, выполненном на высоком методическом уровне. По

научной новизне и практической значимости результатов исследования диссертация Бурдейной А.Л. полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1093 от 10.11.2017г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Бурдейная Анна Львовна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент, д.м.н., доцент, заведующая лабораторией персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

(14.00.06 – Кардиология)

 Лифшиц Галина Израилевна

Подпись Г.И. Лифшиц заверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, кандидат химических наук

 Пестряков Павел Ефимович

« 25 » сентября 2022г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. +7(383) 363-51-50.  
niboch@niboch.nsc.ru; <http://www.niboch.nsc.ru/>