

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента Иванова Алексея Николаевича на диссертационную работу Поляковой Екатерины Анатольевны «Ишемическая болезнь сердца, осложненная хронической сердечной недостаточностью: особенности патогенеза и прогрессирования при ожирении (клинико-экспериментальное исследование)», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям

3.1.20 - кардиология, 3.3.3 - патологическая физиология

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Заболевания сердечно-сосудистой системы лидируют среди причин инвалидности и смертности населения в России и мире. Среди кардиоваскулярной патологии ишемическая болезнь сердца занимает ведущее место среди причин смертности в Российской Федерации. Современное лечение атеросклероза коронарных артерий, предполагающее применение лекарственных препаратов в сочетании с интервенционными методами, улучшило качество жизни и прогноз пациентов с данной патологией, однако частота развития и прогрессирования осложнений, включая сердечную недостаточность, остается высокой, особенно при наличии сопутствующего ожирения.

Ожирение представляет собой один из модифицируемых факторов риска развития ишемической болезни сердца и ее осложнений. Следует отметить, что в последние десятилетия наблюдается выраженный рост числа пациентов с ожирением. Патогенетические механизмы, лежащие в основе повышения риска развития кардиоваскулярной патологии при ожирении многогранны. Так, ожирение неблагоприятно влияет на липидный профиль, что проявляется увеличением концентрации в крови проатерогенных и снижением антиатерогенных липопротеинов, способствует альтерации эндотелия и развитию его дисфункции, негативно сказывается на функционировании системы гемостаза и реологии крови. В настоящее время все большее внимание привлекает проблема влияния ожирения на функцию сердца. Показано, что ожирение стимулирует ремоделирование миокарда предсердий и желудочков. Прогрессирование ремоделирования миокарда и риск сердечной недостаточности усугубляет коронарный атеросклероз, который у больных с избыточной массой тела встречается значительно чаще. Вместе с тем, выявить негативное влияние именно ожирения на дисфункцию сердца сложно, т.к. часто в реальной клинической практике у больных имеются и другие факторы риска, роль которых, зачастую, остается недооцененной. В современной литературе все больше исследований направлено на изучение молекулярных механизмов развития сердечно-сосудистой патологии при ожирении. В настоящее время

доказано, что жировая ткань обладает выраженной секреторной активностью, выделяя в кровоток широкий спектр биологически активных молекул – адипокинов или адипоцитокинов, которые согласно современным представлениям обеспечивают многочисленные регуляторные взаимосвязи с различными системами организма, в том числе и сердечно-сосудистой.

Следует также отметить, что для жировой ткани в организме характерна как структурная, так и функциональная гетерогенность. В современной литературе имеется множество указаний, что висцеральная и подкожная жировая клетчатка характеризуются различным уровнем и профилем продукции биологически активных веществ. Однако в ряде случаев эти особенности изучены недостаточно. Вместе с тем, функциональная гетерогенность жировой ткани обуславливает необходимость дифференцированного подхода к оценке влияния ее избытка на патогенез заболеваний сердечнососудистой системы. В этой связи изучение и детализация механизмов патогенетических взаимосвязей ожирения и ишемической болезни, осложненной сердечной недостаточностью, открывает перспективы разработки новых подходов для повышения эффективности лечения, профилактики осложнений и позитивной модификации прогноза.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность работы Поляковой Е.А., выполненной на стыке специальностей кардиологии и патологической физиологии, посвященной решению проблемы оценки значимости регуляторных механизмов, реализуемых жировой тканью, и ожирения в патогенезе ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

### **Научная новизна результатов исследования**

Научная новизна заключается также в том, что автором выявлен комплекс независимых молекулярно-генетических факторов риска серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сопутствующим ожирением при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий. Автором установлены гендерные особенности, закономерности распределения и синтетической активности эпикардиальной жировой ткани, а также ее вклада в патогенез ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, у больных с ожирением. Автором проведен анализ особенностей экспрессии микроРНК в миокарде и их уровня в крови у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью при ожирении, перенесших коронарное шунтирование, на основании которого впервые установлена прогностическая

значимость микроРНК-203 и ее взаимосвязь с развитием многососудистого коронарного атеросклероза. В условиях эксперимента автором впервые показано различие кардиоспецифичных эффектов лептина в зависимости от длительности гиперлептинемии, установлен ряд метаболических, провоспалительных эффектов и роль внутриклеточных сигнальных путей в их реализации.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Результаты, полученные автором в условиях клиники и эксперимента на животных, расширяют представления о роли адипокинов в патогенезе ишемической болезни сердца и механизмах реализации эффектов на миокард. Данные об экспрессии генов адипокинов и эпигенетических механизмах ее регуляции уточняют особенности продукции регуляторных молекул висцеральной и подкожной жировой ткани при ожирении.

Автором определены прогностически значимые критерии метаболической активности висцеральной и подкожной жировой ткани, на основании которых разработан способ прогнозирования риска развития объединенного серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью, при сопутствующем ожирении.

Автором модифицирована методика оценки количества эпикардиальной жировой ткани с помощью эхокардиографии. Проведена оценка риска серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью, в зависимости от толщины эпикардиальной жировой ткани.

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

Представленное диссертационное исследование по структуре, объему и оформлению выполнено в соответствии с предъявляемыми требованиями. Цель исследования и поставленные задачи сформулированы четко. Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации опираются на полученные результаты. Исследования выполнены на репрезентативной выборке: 2536 больных ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической сердечной недостаточностью и 92 белых крысах. Следует отметить широкий спектр исследований, применённых автором для решения поставленных задач, включавший функциональные, биохимические, молекулярно-генетические, морфологические методы. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием корректных методов статического анализа, данные представлены полно и в наглядной форме. Объем

проведенного исследования, используемый комплекс методов исследования и статистической обработки свидетельствуют в пользу достоверности результатов, что обосновывает выводы и практические рекомендации.

### **Оценка оформления и содержания диссертации**

Диссертация Поляковой Екатерины Анатольевны оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ, изложена на 520 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 рисунком и 114 таблицами, состоит из введения, девяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 788 источников, из них 718 – зарубежных.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, практическая значимость, изложены цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и данные об апробации полученных результатов.

В первой главе (обзор литературы) подробно и последовательно описаны эпидемиология и социальная значимость ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, нейрогуморальные и воспалительные маркеры в оценке тяжести и прогрессировании ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности при ожирении и роль эктопических жировых отложений как причины прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и ремоделирования миокарда.

Во второй главе дана общая характеристика клинического и экспериментального материала, использованных инструментальных и лабораторных методов диагностики. Раскрыты методологические подходы, определены объекты исследования. Работа хорошо структурирована, имеет четкий дизайн. Объем материала достаточен для осуществления корректной и современной статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований и проведен анализ, основанный на проспективном наблюдении больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска.

В четвертой и пятой главах диссертации проведен анализ проспективного исследования по типу «случай-контроль», обобщающий роль адипонектина и Т-кадгерина, лептина и его растворимого рецептора в патогенезе стабильной ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) при абдоминальном ожирении у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Шестая глава включает анализ результатов экспериментального исследования

механизмов влияния и эффектов лептина на липидный и углеводный обмен, маркеры воспаления, структурно-функциональные показатели сердца, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда при моделировании инфаркта у крыс.

Глава семь включает обоснование способов оценки эпикардальной жировой ткани, вклад ее избыточного накопления в прогноз у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Восьмая глава содержит описание результатов исследования профилей экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в миокарде и крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование.

Девятая глава содержит подробный анализ и интерпретацию полученных данных, сопоставленных с отечественными и зарубежными литературными данными. Работа завершена четко сформулированными логически вытекающими из вышеизложенного материала выводами, содержание которых полностью отвечает поставленным задачам.

В заключении автор представил основное содержание диссертационного исследования и отразил наиболее значимые результаты. Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования.

#### **Полнота публикаций в печати**

Результаты проведенного исследования были представлены на многочисленных национальных и международных конгрессах и конференциях.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 82 научных работы, из них 34 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии, 6 патентов на изобретение и 9 статей на английском языке в журналах Q1/Q2.

#### **Внедрение полученных результатов исследования**

Внедрение полученных результатов осуществлено в практической и научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, полностью отражает основное содержание диссертации, раскрывает научную новизну, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации, все основные результаты представлены в

научных публикациях автора. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы и соответствуют результатам выполненной работы.

Диссертационная работа решает поставленные задачи с применением современных методов. Работа обладает несомненной научной новизной и имеет практическую значимость. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В качестве дискуссии, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. При расчете прогностического индекса индивидуального риска развития серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью II–III ф.кл., после реваскуляризации миокарда, увеличение индекса массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, снижает значение индекса, следовательно и риска. При этом в выводах указано, что при общем ожирении с индексом массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> риск осложнений повышен в 2,1 раза. Связано ли такое противоречие с "парадоксом ожирения"?

2. Полученные результаты отражают, что с увеличением концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина у пациентов Группы II увеличивается содержание ХС ЛПВП, но зависимости других показателей липидного обмена от уровня адипонектина не наблюдается. Проводился ли Вами расчет коэффициента корреляции показателей липидного спектра и концентраций общего и высокомолекулярного адипонектина? Следует ли считать повышение уровня ЛПВП единственным механизмом влияния адипонектина на липидный профиль у обследованной категории больных?

3. Каков механизм влияния лептина на сокращение зоны некроза миокарда при моделировании ишемии/реперфузии в остром эксперименте на изолированном сердце и почему данный механизм не реализуется при длительной гиперлептинемии?

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Поляковой Екатерины Анатольевны «Ишемическая болезнь сердца, осложненная хронической сердечной недостаточностью: особенности патогенеза и прогрессирования при ожирении (клинико-экспериментальное исследование)» представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.3.3 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной проблемы оценки значимости регуляторных механизмов, реализуемых жировой тканью, и ожирения в патогенезе ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

С учетом актуальности, научной новизны, объема проведенных исследований, а также практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует критериям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в действующей редакции от 10 марта 2022 года, а ее автор, Полякова Екатерина Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.3.3 – патологическая физиология.

Заведующий кафедрой нормальной физиологии  
им. И. А. Чувешского Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего  
образования «Саратовский государственный  
медицинский университет им. В. И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, доктор медицинских наук, доцент



Иванов Алексей Николаевич

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112  
Тел.: +7 (8452) 27-33-70  
E-mail: [meduniv@sgmu.ru](mailto:meduniv@sgmu.ru)

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:  
Начальник ОК СГМУ

22.11.2022

