

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
по научной работе
доктор медицинских наук доцент
Е.В. Ивченко

«21» 11 2022 г.
рег. № 4/16/988

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Поляковой Екатерины Анатольевны на тему «Ишемическая болезнь сердца, осложненная хронической сердечной недостаточностью: особенности патогенеза и прогрессирования при ожирении (клинико-экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Ежегодная смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации сохраняется на достаточно высоком уровне, причем 42 % составляют лица трудоспособного возраста. Больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в два раза чаще, чем лица без этого заболевания. При этом только около 40 % всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в более чем половине случаев заболевание остается нераспознанным и зачастую манифестирует с развития инфаркта миокарда, что диктует необходимость усовершенствования существующих подходов к диагностике, ранней профилактике и лечению данного заболевания. Одной из причин развития и прогрессирования ИБС является высокая распространенность сопутствующего ожирения, являющегося классическим модифицируемым фактором риска атеросклероза. Ожирение характеризуется увеличением массы висцеральной жировой ткани и сопровождается снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией. Данные многочисленных регистров и эпидемиологических исследований ИБС

свидетельствуют о том, что частота и тяжесть сопутствующей хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с сопутствующим ожирением выше и меняется в широких диапазонах в зависимости от региона, источника и метода сбора данных.

Поэтому, актуальной задачей является проведение трансляционных клинико-экспериментальных исследований для разработки доступных и достоверных способов определения риска сердечно-сосудистых осложнений при ожирении у больных с ИБС, осложненной сердечной недостаточностью, успешное решение которой позволит упростить выбор оптимальной тактики обследования, профилактики и лечения, направленного на улучшение прогноза жизни этих больных и сократить расходы здравоохранения.

С этой позиции, тема диссертационного исследования Поляковой Е.А., целью которого явилось установление закономерности патогенеза и течения ИБС при ожирении, осложненной ХСН является актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна диссертационной работы Поляковой Екатерины Анатольевны не вызывает сомнений.

В диссертационном исследовании определен риск развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий, который у больных ИБС и ХСН в проспективном наблюдении возрастал при наличии абдоминального ожирения, увеличиваясь с возрастом. Подтверждено, что способ реваскуляризации миокарда оказывает влияние на риск развития серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события, который у больных ИБС и ХСН, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием, оказался выше, чем после коронарного шунтирования, а риск повторной внеплановой реваскуляризации миокарда у этих больных возрастал при наличии сопутствующего ожирения с индексом массы тела ≥ 30 кг/м². Вместе с тем в работе показано увеличение риска наступления нежелательного сердечно-сосудистого события у больных ИБС, осложненной ХСН, при ожирении при увеличении толщины эпикардального жира $\geq 8,46$ мм, а также при пороговом значении концентрации лептина в сыворотке крови $\geq 12,8$ нг/мл у мужчин и $\geq 20,8$ нг/мл у женщин, также у мужчин при снижении концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови $< 1,1$ мкг/мл.

Автором впервые установлено, что у мужчин, больных ИБС, осложненной ХСН, при ожирении, уровень экспрессии гена адипонектина в эпикардальной жировой ткани находится на низком уровне с наименьшим

значением этого показателя при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий. Наряду с этим выявлено более низкое содержание белка адипонектина в эпикардиальной жировой ткани у больных мужчин по сравнению с обследованными без ИБС, которое при многососудистом поражении коронарных артерий было значимо ниже, чем при стенозах одной-двух коронарных артерий.

Впервые доказано, что экспрессия микроРНК-203 у больных ИБС и ХСН при ожирении, перенесших коронарное шунтирование, выше, чем у обследованных без ИБС и ХСН как в крови, так и в кардиомиоцитах, а ее экспрессия в крови $\geq 101,00$ условной единицы экспрессии ассоциируется с многососудистым коронарным атеросклерозом, а независимыми факторами риска серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий по мере убывания стали: возраст старше 50 лет; индекс массы тела ≥ 30 кг/м²; утолщение эпикардиальной жировой ткани более 8,46 мм; увеличение экспрессии мРНК гена лептина в эпикардиальной жировой ткани; повышение концентрации лептина в сыворотке крови; снижение уровня высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови.

В экспериментальной части исследования автором установлено кардиоспецифичное влияние лептина, эффект которого зависит от длительности гиперлептинемии. Длительная гиперлептинемия в эксперименте *in vivo* являлась причиной повышения среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений, гипертрофии и ремоделирования миокарда, увеличения размера инфаркта миокарда, нарушения функции левого желудочка, повышения частоты ишемических аритмий, развитием гиперхолестеринемии и системной воспалительной реакции. Вместе с тем было показано, что фармакологическая блокада сигнального внутриклеточного пути действия лептина JAK2/STAT3 отменило не все негативные эффекты гиперлептинемии. Так, эффект блокатора был отмечен в отношении снижения среднего артериального давления и общего холестерина в крови.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Достаточный объем исследований, тщательная статистическая обработка данных дали возможность получения аргументированных и доказательных выводов.

Автором предложен способ прогнозирования 4-летнего индивидуального риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у

больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ИБС, осложненной ХСН II–III функционального класса, после реваскуляризации миокарда путем расчета индекса прогноза осложнений, учитывающий наличие общего ожирения, содержание лептина и высокомолекулярного адипонектина, интерлейкина-6, инсулина и холестерина липопротеинов низкой плотности сыворотки крови, что дает возможность проводить своевременную профилактику осложнений.

Результаты проведенного исследования могут служить основой для фундаментальных и прикладных отечественных исследований в области кардиологии и патофизиологии, а также могут быть использованы в руководстве по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС и ХСН при ожирении.

В эксперименте, на модели ишемии/реперфузии миокарда доказаны гемодинамические, проаритмогенные, структурные и метаболические эффекты хронической гиперлептинемии у крыс. Данные о влиянии блокады ключевого внутриклеточного киназного пути действия лептина на снижение содержания холестерина в крови, установленные в эксперименте, могут быть основой разработки фармакотерапии дислипидемии у больных с гиперлептинемией, выраженность которой напрямую зависит от степени ожирения.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту, получены на основании исследования, проведенного на большом объеме клинического материала, выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из анализа результатов выполненного исследования. Степень достоверности результатов проведенного исследования также подтверждается соответствием цели и задачам, применением современных методов диагностики, а также использованием соответствующих методов статистической обработки данных. Методы математической обработки полученных данных адекватны поставленным задачам.

Основу диссертационной работы Поляковой Е.А. составил анализ данных двух этапов клинического исследования и отдельного экспериментального блока, которые были выполнены как у пациентов с ИБС и ХСН при ожирении, так и в лабораторных условиях – на животных. Работа представляет собой самостоятельное и целостное научное исследование на стыке двух специальностей – кардиологии и патологической физиологии. В работе применена современная методология экспериментальных

исследований, а также современные методы обследования и лечения больных ИБС. Размеры выборки и сформированных блоков достаточны для получения статистически достоверных результатов, подтверждающих основную гипотезу. Статистическая обработка полученных данных проведена корректно с использованием современных компьютерных программ. Критерии включения, методики вмешательств соответствуют целям и задачам диссертационной работы, их анализ современен и информативен. В силу этого полученные результаты демонстративны и убедительны. Автором найдено объяснение большинству обнаруженных патогенетических закономерностей и подтверждена практическая ценность методов оценки риска развития осложнений у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Выводы и основные положения диссертации подтверждаются объективными данными, полученными при проведении собственных исследований.

Основные положения и результаты диссертации достаточно полно отражены в печатных работах. По теме диссертационного исследования опубликовано 82 научные работы, из них 34 статьи в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», 33 статьи в изданиях, индексируемых в базах Web of science и/или Scopus.

Структура и содержание работы.

Диссертация Поляковой Е.А. представлена в виде рукописи, написана в классическом стиле, изложена на 520 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 114 таблиц и 41 рисунок. Указатель литературы включает 788 источников, из них 70 отечественных и 718 иностранных.

Во введении обосновывается актуальность работы, степень разработанности темы исследования, из чего логично вытекает цель и задачи исследования. Также во введении приведены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, соответствие международным этическим нормам проведения медико-биологических исследований, внедрение результатов исследования. Положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и подтверждаются полученными данными.

В первой главе представлен обзор литературы по данной проблеме, который написан с учетом задач собственного исследования, включает в себя

анализ результатов современных российских и зарубежных исследований и в полной мере отражает состояние рассматриваемой проблемы. Из анализа литературы, представленного в обзоре, логически вытекает цель диссертационного исследования и обоснование задач. В разделе проанализирована современная эпидемиологическая и социальная значимость ИБС и ХСН на фоне пандемии ожирения, нейрогормональные и воспалительные маркеры в оценке тяжести и прогрессировании ИБС и ХСН при ожирении, история изучения и современные представления о эпикардальной жировой ткани как причине прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и ремоделирования миокарда.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования – подробно освещены клиническое исследование и экспериментальное сравнительное рандомизированное исследование механизмов патогенеза ишемического повреждения миокарда. В клиническую часть работы вошло два основных этапа: наблюдательное исследование больных ИБС, осложненной ХСН I-IV ф.кл. (NYHA) с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска с проспективным наблюдением и проспективное исследование больных ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением по типу «случай-контроль» для оценки дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска. Представлены современные методы клинического исследования, которые включили в себя различные лабораторные показатели, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования. Экспериментальная часть диссертационного исследования включила в себя сравнительное рандомизированное исследование механизмов патогенеза ишемического повреждения миокарда. Также в данной главе описаны использованные в работе методы статистического анализа полученных данных как в клинической части, так и в экспериментальной части диссертационного исследования.

В главах с третьей по восьмую представлены результаты собственных исследований.

В третьей главе приводятся результаты проспективного, наблюдательного исследования с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ИБС и сопутствующей ХСН I-IV ф.кл. (NYHA).

Приведены результаты данных лабораторных и инструментальных методов исследования, коронарной ангиографии и анализ случаев реваскуляризации миокарда, лекарственная терапия и проспективный анализ серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и причин повторной внеплановой реваскуляризации миокарда у этой категории

больных.

Перспективное пятилетнее наблюдение больных ИБС, осложненной ХСН I – IV ф.кл. (NYHA), основанное на анализе клинико-лабораторных показателей и данных коронарной ангиографии, позволило определить предикторы и рассчитать риски развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий. Определена высокая частота встречаемости традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии. Автором определены независимые факторы риска такого отдаленного неблагоприятного события как повторная внеплановая реваскуляризация миокарда.

В четвертой главе описаны результаты проспективного исследования по типу «случай-контроль»: роль адипонектина и т-кадгерина в патогенезе стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) при абдоминальном ожирении у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда. Приводятся результаты исследования концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина, концентрации Т-кадгерина (рецептора высокомолекулярного адипонектина) в сыворотке крови, экспрессии гена адипонектина (ADIPOQ) в эпикардиальной и подкожной жировой ткани и концентрации белка адипонектина общего в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у рассматриваемой категории пациентов.

В пятой главе приведены данные проспективного исследования по типу «случай-контроль» с оценкой роли лептина и растворимого рецептора лептина в патогенезе стабильной ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) при абдоминальном ожирении у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда. Изучена концентрация лептина и растворимого рецептора лептина в сыворотке крови, экспрессия гена лептина (LEP) в эпикардиальной и подкожной жировой ткани, концентрация белка лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани, и тканеспецифичный паттерн метилирования ДНК регуляторной области гена LEP в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у данной когорты пациентов.

В клинической части исследования были получены данные о разносторонних и преобладающих негативных эффектах лептина, в связи с чем в дальнейшем было изучено изолированное влияние гиперлептинемии в эксперименте.

В шестой главе приведены результаты экспериментальной части по изучению механизмов влияния и эффектов лептина на липидный и углеводный обмен, маркеры воспаления, структурно-функциональные показатели сердца, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда

при моделировании инфаркта в эксперименте у крыс. Представлены результаты проведенных экспериментов по разработке лабораторной методики воспроизведения модели гиперлептинемии у крыс, оценено влияние кратковременного назначения лептина на ишемическое и реперфузионное повреждение изолированного сердца крысы в остром эксперименте, кардиоспецифичные, провоспалительные и метаболические эффекты лептина и роль его внутриклеточных сигнальных путей при хроническом назначении лептина в эксперименте у крыс. Также изучено влияние хронического назначения лептина на гемодинамические параметры, ишемическое/реперфузионное повреждение миокарда в эксперименте у крыс, блокада внутриклеточного киназного пути лептина как способа влияния на гемодинамические, метаболические показатели, хроническое воспаление и степень повреждения миокарда при моделировании ишемии и реперфузии в эксперименте у крыс, возможности подавления негативных эффектов гиперлептинемии путем блокады ключевой внутриклеточной киназы JAK2/STAT3 при моделировании инфаркта миокарда у крыс. Изучена роль хронической гиперлептинемии в увеличении площади некроза миокарда при моделировании ишемии/реперфузии и роль хронической гиперлептинемии в развитии гипертрофии кардиомиоцитов в эксперименте у крыс.

В экспериментальной части диссертационного исследования была выявлена связь гиперлептинемии с развитием нарушений липидного и углеводного обмена, хроническим воспалением, изменением структурно-функциональных показателей сердца, ишемическим и реперфузионным повреждением сердца при моделировании инфаркта миокарда в хроническом эксперименте у крыс. Помимо этого, была определена значимость JAK2/STAT3 внутриклеточного киназного пути в реализации эффектов этого белка и установлено, что блокада ключевого внутриклеточного киназного пути действия лептина JAK2/STAT3 ассоциируется со снижением общего холестерина.

В седьмой главе приведены данные по различным способам оценки эпикардиальной жировой ткани и оценке её влияния на прогноз у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда. Автором выявлено, что объективно оценить количество эпикардиальной жировой ткани общедоступным методом ЭХО-кардиографии у пациентов с абдоминальным ожирением, независимо от наличия ИБС, можно путем измерения ее толщины над предсердно-желудочковой бороздой во время систолы желудочков по среднему значению из трех, как наиболее сопоставимого с данными компьютерной томографии.

В восьмой главе изучены профили экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование. На основании полученных данных было показано, что экспрессия микроРНК-203 у больных ИБС и ХСН при ожирении, перенесших коронарное шунтирование, выше, чем у обследованных без ИБС и ХСН как в крови, так и в кардиомиоцитах, а ее экспрессия в крови $\geq 101,00$ условной единицы экспрессии ассоциируется с многососудистым коронарным атеросклерозом.

В девятой главе проводится обсуждение полученных результатов и их сопоставление с литературными данными.

В заключении приводится краткое обобщение полученных данных и обсуждение перспектив, которое открывает проведенное исследование в развитии кардиологии и патологической физиологии.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам, обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая научную новизну и практическую значимость результатов, полученных в исследовании. Содержание диссертационной работы соответствует заявленным специальностям.

Автореферат полностью отражает наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Основные результаты работы и практические рекомендации диссертации внедрены и используются в лечебном процессе первого кардиологического отделения и в учебном процессе кафедры патологической физиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации. Также результаты внедрены в учебный и лечебный процессы подразделений ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава Российской Федерации: лаборатории ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, кафедры терапии факультетской с курсом

эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга и кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

Дальнейшее внедрение результатов диссертации, в частности разработанные автором принципы оценки сердечно-сосудистого риска и прогноза у больных ИБС, осложненной ХСН на фоне ожирения, может быть рекомендовано в клиническую практику различных профильных отделений и клиник Российской Федерации, а также в процесс преподавания на кафедрах сердечно-сосудистого профиля медицинских ВУЗов и учреждений постдипломного образования. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебных курсах по кардиологии и патологической физиологии.

Результаты проведенного экспериментального исследования создают основу для дальнейшего изучения эффектов адипокинов и их дисбаланса как в эксперименте, так и в клинической практике. Результаты и выводы диссертации могут быть использованы при планировании и проведении доклинических исследований новых способов коррекции дислипидемии в учреждениях, выполняющих такие исследования.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по представленной работе не имеется. В процессе изучения работы возникли некоторые вопросы:

1. Традиционно в исследованиях оценивают основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ) в структуру которых включается инсульт, инфаркт миокарда и сердечно-сосудистую смерть или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, ишемические сердечно-сосудистые события и сердечно-сосудистую смерть. Вы же в своем исследовании в период проспективного наблюдения пациентов из группы I регистрировали такие серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события, как смерть от всех причин, повторный инфаркт миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности и внеплановая реваскуляризация миокарда. Чем был обусловлен тот факт, что Вы не оценивали наличие инсульта в качестве конечной точки и как часто отмечалось его развитие в данной группе обследованных лиц? И будет ли на Ваш взгляд дополнительное его включение в структуру конечной точки повышать общий риск развития серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у лиц с наличием сопутствующего ожирения и индексом массы тела ≥ 30 кг/м²?

2. Как Вы можете с точки зрения патологической физиологии объяснить взаимосвязь повышения уровня микроРНК-203 в сыворотке $\geq 101,00$ условной единицы экспрессии с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью и ожирением, перенесших коронарное шунтирование?
3. В рамках перспективы дальнейшей разработки темы Вашего исследования, какие наиболее и наименее перспективные пути фармакологического воздействия Вы видите у пациентов с ожирением и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью?

Вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы и не снижают ее научно-практическую значимость.


Заключение.

Диссертация Поляковой Екатерины Анатольевны на тему: «Ишемическая болезнь сердца, осложненная хронической сердечной недостаточностью: особенности патогенеза и прогрессирования при ожирении (клинико-экспериментальное исследование)», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной актуальной научной проблемы для медицинской науки в целом и кардиологии и патологической физиологии в частности, заключающейся в определении вклада адипоцитокинов, вырабатываемых висцеральной и подкожной жировой тканью, в патогенез и прогноз ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при абдоминальном ожирении.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 3.1.20. Кардиология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на межкафедральном заседании кафедры факультетской терапии и кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол заседания № 4 от « 01 » 11 2022 года.

Начальник кафедры факультетской терапии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук профессор

 Тыренко Вадим Витальевич

Заведующий кафедры патологической физиологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
Заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук профессор

 Цыган Василий Николаевич

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6
Телефон: 8(812) 329-71-36
E-mail: vmeda-nio@mail.ru

Подпись Тыренко ВВ Цыган ВВ заверяю
Начальник отдела (ОНР и ПНПК)
полковник м/с  Д. Овчинников
« 01.11.2022 202_г.