

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента Брагиной Анны Евгеньевны  
на диссертационную работу Горбатовской Евгении Евгеньевны  
«Лептинорезистентность при ишемической болезни сердца: клинко-  
патофизиологические закономерности и прогностическое значение»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания имеют высокую распространенность как в западноевропейских странах, так и в России. Несмотря на существенные успехи в эффективности и доступности лечебных вмешательств, коронарная патология остается лидирующей причиной смертности трудоспособного населения. На долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 1/6 всех смертей, что подчеркивает актуальность изучаемой проблемы.

Дальнейшее изучение патофизиологических механизмов коронарного атеросклероза может стать основой таргетной терапии в перспективе. Хорошо известен спектр факторов риска повреждения сосудистой стенки, который постоянно пополняется за счет новых и возможных компонентов риска. Ожирение относится к несомненным патогенетическим механизмам развития ИБС. Описана связь широкого спектра адипокинов с формированием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одним из наиболее изученных адипокинов является лептин. Тем не менее, существенная доля исследований значения гиперлептинемии и лептинорезистентности получена на клеточных и животных моделях. Результаты клинических исследований противоречивы и варьируют от существенного влияния этих феноменов на заболеваемость ИБС и ее прогноз, до отсутствия какой-либо связи. Отсутствие единого подхода к диагностике лептинорезистентности еще больше затрудняет проведение в этой области.

В последние годы все больше внимания привлекает изучение локальных жировых депо сердца у пациентов с ССЗ. Изменение количественного и

качественного состава эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани может способствовать развитию лептинорезистентности на локальном уровне, внося непосредственный вклад в патогенез ИБС.

Таким образом диссертационная работа Горбатовской Е.Е. направленная на изучение клинико-патофизиологических закономерностей и прогностического значения лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца является актуальной и обладает теоретической и практической значимостью.

### **Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Горбатовской Е.Е. обладает безусловной научной новизной. Впервые получены данные о высокой частоте выявления лептинорезистентности у пациентов с ИСБ на основании комплексной оценки уровня лептина и значениях индекса свободного лептина и сопоставления с данным контрольной группы сопоставимого возраста. В работе выявлены новые взаимосвязи резистентности к лептину с факторами риска ССЗ, особенностями клинического течения и неблагоприятным госпитальным кардиоваскулярным прогнозом у пациентов с инфарктом миокарда.

Впервые выявлена различия экспрессии лептина и субъединиц его рецепторов в различных локальных жировых депо, в том числе в эпикардиальной, периваскулярной и подкожной у пациентов с хронической ИБС и дегенеративными пороками сердца.

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов и сроком наблюдения, продуманным дизайном исследования, применением современных методов исследования и выбором корректных методов статистического анализа.

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

Диссертационная работа Горбатовской Е.Е. представляет собой самостоятельное фундаментальное научное исследование. В работе использованы широкий спектр клинических, инструментальных, лабораторных, культуральных и

молекулярно-генетических методов. Достаточный объем выборки (330 пациентов с ССЗ и 40 здоровых добровольцев сопоставимого возраста), четкий дизайн, адекватный срок наблюдения (1 год) для оценки прогноза при инфаркте миокарда, применение современных лабораторных методов исследования, молекулярно-генетического и культурального исследования биопсийного материала подкожных и периорганых жировых депо, грамотное использование статистических методов обуславливают достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Цель и задачи диссертационного исследования четко сформулированы и взаимосвязаны, выводы и рекомендации логично вытекают из основных положений диссертационного исследования.

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований, 8 работ являются материалами конференций.

### **Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики**

Значимость исследования для науки заключается в получении теоретически обоснованных данных о механизмах формирования лептинорезистентности в локальных жировых депо сердца у пациентов с ИБС.

Полученные в ходе диссертации результаты расширяют и дополняют существующие представления о патогенезе, клиническом течении и прогнозе острой и хронической форм ИБС. Разработаны две математические модели, направленные на определение наиболее информативных лабораторных показателей, ассоциированных с лептинорезистентностью у пациентов с острой ишемической болезнью сердца и ее вклада в госпитальный прогноз.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и в образовательный процесс на кафедре патологической физиологии

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Структура и содержание работы**

Работа изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов), содержит выводы, практические рекомендации, список сокращений и литературы. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 13 рисунками. Список литературы включает 163 источников. Диссертационная работа изложена в традиционном стиле, ее структура и содержание соответствует целям и задачам исследования.

Во введении обоснована значимость диссертации, четко определена цель и обозначены задачи исследования. Раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, отражены публикации результатов исследования и личное участие автора.

В первой главе представлен обзор литературы. Глава содержит анализ, имеющихся в литературе данных, посвященных структуре лептина и его рецепторов, причинам и механизмам возникновения лептинорезистентности и ее эффектам на сердечно-сосудистую систему, а также изучению данного патологического процесса в локальных жировых депо сердца. Однако, в качестве непринципиального замечания хотелось бы отметить недостаточное освещение имеющейся мировой литературы о связях лептинорезистентности с ИБС и периферическими жировыми депо.

Во второй главе «Материал и методы исследования» представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов из исследования, дана их общая клиничко-anamnestическая характеристика. В данной главе подробно описаны клиничко-лабораторные, инструментальные, культуральные и молекулярно-генетические методы исследования. В качестве пожелания хотелось бы получить более развернутую клиническую характеристику обследованных

групп, способ рекрутирования в исследование добровольцев контрольной группы, что облегчило бы трактовку полученных результатов.

В третьей главе автор последовательно описывает полученные данные согласно каждой поставленной задаче. Результаты посвящены частоте выявления лептинорезистентности у пациентов с ИБС, ее взаимосвязи с факторами риска ССЗ и прогнозом у пациентов с инфарктом миокарда, оценки лептинорезистентности в локальных жировых депо сердца. Представлены две формулы, одна из которых – расчет госпитального риска неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда – представляет особый интерес и диктует необходимость сопоставления с результатами существующих валидированных шкал, что открывает перспективы для будущего развития данного направления.

Завершает работу обсуждение полученных данных с учетом современного представлений о лептинорезистентности и заключение.

В соответствие с задачами, полученными результатами сформулировано 5 выводов и 2 практические рекомендации. Выводы обоснованы и являются логическим завершением диссертационной работы.

Автореферат отвечает требованиям оформления и соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. При изучении диссертации возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Были ли нетяжелые формы аортального стеноза в группе с хронической ИБС и стенокардии среди пациентов с пороком сердца?
2. Проводилась ли оценка полученных формул на внешней выборке?
3. Ожирение тесно связано с уровнем лептина и лептинорезистентностью. Как Вы можете объяснить сохранение различий изученных факторов после поправки на ИМТ?
4. Исследование выполнено с включением только мужчин. Возможно ли экстраполировать полученные результаты на популяцию в целом и женщин в частности?

## **Заключение**



## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте Горбатовской Евгении Евгеньевны, представившей диссертацию на тему «Лептинорезистентность при ишемической болезни сердца: клинико-патофизиологические закономерности и прогностическое значение» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки в диссертационный совет 24.1.175.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, стр. 6, тел. 8 (3842) 345-166

Фамилия Имя Отчество	Гражданство	Место основной работы/ с указанием организации, министерства, ведомства, города /, должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Адрес электронной почты, контактные телефоны	Основные публикации в соответствующей сфере исследования в рецензируемых изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)
Брагина Анна Евгеньевна	гражданин Российской Федерации	федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский	Доктор медицинских наук 14.01.05 – кардиология	Доцент	bragina_a_e@staff.sechenov.ru 8(499) 245-45-32	1. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, А. Е. Брагина, К. К. Осадчий, Р. Г. Гатаулин, К. А. Оганесян, З. Б. Джафарова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 16, № 6. – С. 12–17. 2. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, К. К. Осадчий, Ю. Н. Родионова, З. Б.

		<p>Университет), институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры факультетской терапии № 2</p>				<p>Джафарова, М. В. Лобанова, Ю. С. Ларионова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 83–90.</p> <p>3. Эктопическое ожирение у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний: ориентировочные нормативы, частота и клинические характеристики / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, К. К. Осадчий, Ю. Н. Родионова, З. Б. Джафарова, М. Г. Халенян, С. О. Дишкайа // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 9. – С. 1072–1077.</p> <p>4. Современные возможности антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении коморбидных пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, А. Е. Брагина, И. Ж. Лория, М. В. Ветлужская, А. А. Абрамова, И. Д. Медведев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 61–68.</p>
--	--	---	--	--	--	---



						<p>5. Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Ю. Н. Родионова, К. К. Осадчий, М. Е. Васильченко, Ж. М. Сизова, Е. В. Моспанова, Н. С. Литвиненко, И. Д. Мурадова, Д. В. Аквицкая // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 285–293.</p> <p>6. Эктопическая жировая ткань: частота и клинические характеристики фенотипов ожирения у пациентов / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Ю. Н. Родионова, К. К. Осадчий, М. К. Васильченко, А. П. Муравлев, В. С. Ананьева, А. В. Балуцкая, М. О. Пилипенко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 50–56.</p> <p>7. Интегральные метаболические индексы как маркеры повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста с артериальной</p>
--	--	--	--	--	--	--

						гипертонией и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Н. А. Дружинина, Ю. Н. Родионова, Т. А. Сафронова, Р. А. Шихмагомедов, К. К. Новиков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 6-14.
--	--	--	--	--	--	--

**Официальный оппонент**

Профессор кафедры факультетской терапии № 2  
 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского  
 федерального государственного автономного образовательного  
 учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 (Сеченовский Университет),  
 доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

Подпись д.м.н., доцента Брагиной А.Е. заверяю:



федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 8(499)248-53-83, rectorat@staff.sechenov.ru, <https://www.sechenov.ru>