

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Фальковской Аллы Юрьевны  
на диссертационную работу Горбатовской Евгении Евгеньевны  
«Лептинорезистентность при ишемической болезни сердца: клинико-  
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**

Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении многих лет остаются ведущей причиной заболеваемости, инвалидизации и преждевременной смертности, что ложится тяжелым экономическим бременем на системы здравоохранения всех стран мира. К наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям относится ишемическая болезнь сердца (ИБС). Ожидается, что глобальное бремя ИБС будет непрерывно расти, и это станет серьезной угрозой здоровью человечества. Одной из наиболее значимых причин такого роста считают высокую распространённость ожирения, сопровождающегося целым комплексом нейро-гормональных, метаболических и иммунно-воспалительных нарушений, ускоряющих процессы атерогенеза. Это определяет острую необходимость в понимании тонких механизмов вовлеченности дисфункциональной жировой ткани в патофизиологию коронарного повреждения, что может существенно изменить терапевтические подходы в ведении больных ИБС и снизить сердечно-сосудистые риски.

К весьма перспективному направлению в решении данной проблемы относится изучение лептинорезистентности. Интерес научного сообщества к этой тематике на протяжении более 10 лет остаётся стабильно высоким, что подчёркивает актуальность настоящей работы. Результаты многочисленных исследований показали, что резистентность к лептину может играть значимую роль в развитии ИБС, а также предсказывать острые сердечно-сосудистые события. Тем не менее, все имеющиеся к настоящему времени доказательства являются косвенными, ассоциативными и порой противоречивыми. До сих пор

отсутствует единый алгоритм диагностики и референтные интервалы маркеров лептинорезистентности, что ограничивает изучение данного патологического процесса.

Следует отметить, что в большинстве опубликованных работ была изучена связь сердечно-сосудистого риска с уровнем циркулирующего в крови лептина и его рецептора, однако, особый интерес вызывает определение лептинорезистентности непосредственно в локальных жировых депо сердца и ее роли в инициации и прогрессировании коронарной патологии. Вместе с тем такие данные носят единичный характер и были получены на крайне ограниченном количестве клинических наблюдений.

В связи с этим представленное диссертационное исследование Горбатовской Е.Е. на тему «Лептинорезистентность при ишемической болезни сердца: клинико-патофизиологические закономерности и прогностическое значение», является актуальным и перспективным с практической точки зрения.

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

В диссертационном исследовании Горбатовской Е.Е. впервые показано, что у пациентов с коронарным атеросклерозом, как при остром его течении, так и при стабильной ИБС, имеет место высокая частота лептинорезистентности, измеренной по данным оценки уровня лептина, растворимого рецептора к лептину и индекса свободного лептина.

Научной новизной обладают и полученные автором данные о взаимосвязи лептинорезистентности с клинико-анамнестическими характеристиками больных с инфарктом миокарда. К числу таковых диссертантом были отнесены наследственная отягощенность по сердечно-сосудистой патологии, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, преобладанием Q-образующего инфаркта миокарда с поражением передней стенки левого желудочка и развитием систолической дисфункции, многососудистым поражением коронарного русла, а также неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями во время

госпитального периода. Для данной категории больных получены новые сведения об ассоциации лептинорезистентности с рядом метаболических, иммунно-воспалительных и протромботических нарушений.

Впервые выявлен комплекс патологических изменений в эпикардиальной жировой ткани, детерминирующих развитие лептинорезистентности как на локальном, так и на системном уровне у больных стабильной ИБС.

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов, грамотным подходом к статистической обработке данных, полнотой решения задач, сформулированных в соответствии с поставленной целью.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации сомнений не вызывает. Работа выполнена на достаточном количестве клинических наблюдений (330 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 40 здоровых добровольцев) с использованием современных методов исследования. Для анализа автор применил адекватные методы статистической обработки. Всё это в целом определяет надежность и достоверность полученных результатов.

Цель отражает суть проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели, выводы и рекомендации логично вытекают из основных положений диссертации, сформулированы четко и представляют научный и практический интерес.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, в том числе 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**

Диссертация Горбатовской Е.Е. выполнена на высоком методологическом и методическом уровне, а полученные в ней результаты обладают несомненной практической ценностью и научным потенциалом. В работе изучены патогенетические факторы индукции лептинорезистентности в адипоцитах подкожной, эпикардальной и периваскулярной локализации у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

Данные, полученные в диссертационном исследовании, расширяют представления о частоте встречаемости лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и ее вкладе в кардиоваскулярный прогноз. Выявленные автором критерии формирования группы больных повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в госпитальном периоде инфаркта миокарда с учетом наличия лептинорезистентности могут быть использованы для стратификации риска, а также стать основой для будущих исследований, направленных на разработку мер по его снижению у данной категории больных. Для выявления лиц с лептинорезистентностью в госпитальном периоде инфаркта миокарда может быть использована разработанная автором математическая модель её расчета. Кроме того, данная модель имеет потенциал применения в будущих научных исследованиях.

Результаты диссертации 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.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Результаты диссертационного исследования Горбатовской Е.Е., а также построенные на их основе выводы и практические рекомендации могут быть

рекомендованы для внедрения в стационары кардиологического профиля, в том числе в отделения неотложной кардиологии. Материалы и данные диссертации будут полезны для процесса обучения студентов, ординаторов, на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации специалистов на базах кафедр кардиологии и терапии, а также при планировании будущих научных исследований.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа Горбатовской Е.Е. изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 20 таблиц и 13 рисунков, которые наглядно иллюстрируют представленную работу и облегчают восприятие научной информации. Диссертация построена в традиционном стиле: введение, обзор литературных данных, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и литературы. Библиографический указатель включает 163 источников, из которых 91 % приходится на зарубежных авторов.

Во введении раскрыта актуальность проведенной работы, четко и корректно сформулированы цель и задачи исследования. Представлена теоретическая и практическая значимость, научная новизна полученных данных, информация об апробации результатов и степени их внедрения.

Литературный обзор в полной мере отражает тему диссертационной работы и одержит анализ литературных источников последних лет. Изложение материала последовательное и убедительное, что свидетельствует о глубоком знании автором литературы по изучаемой проблеме. На основе выявления нерешённых проблем автор аргументированно обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Во второй главе представлен дизайн исследования, дана подробная клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациентов, детально описаны клинико-лабораторные, инструментальные, культуральные и молекулярно-генетические методы исследования, а также охарактеризованы

методы статистического анализа, использованные в работе. Основную группу составили больные ишемической болезнью сердца (с острым инфарктом миокарда и стабильной ИБС), для группы сравнения выбраны больные со стенозом аортального клапана без значимого коронарного поражения, сопоставимые по основным демографическим данным и факторам кардио-васкулярного риска.

Третья глава содержит результаты собственного исследования. В данной главе автор последовательно решает все поставленные задачи. Приведены результаты сравнительного анализа частоты встречаемости лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и стенозом аортального клапана. Установлены ассоциации резистентности к лептину с высокой коморбидностью и особенностями клинического течения острого периода инфаркта миокарда. Изучен комплекс патологических изменений, детерминирующих развитие лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца в локальных жировых депо сердца.

В четвертой главе подробно обсуждены результаты выполненной работы, проведен тщательный анализ данных, полученных в ходе исследования в сопоставлении с мировым опытом изучения лептинорезистентности при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В разделе «Заключение» автор обобщает полученную информацию и соотносит ее с поставленными задачами. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов собственных исследований, полностью отражают содержание работы.

Диссертация и автореферат оформлены согласно современным требованиям, текст соответствует научному стилю изложения. Автореферат позволяет получить представление о диссертационной работе и полностью отражает ее структуру и основные результаты.

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

1. Чем на Ваш взгляд можно объяснить то, что при сопоставимых значениях

индекса массы тела и частоты ожирения у больных с дегенеративным аортальным стенозом уровень маркеров лептинорезистентности и её распространённость были ниже, чем у пациентов с ИБС?

2. Может ли более частое снижение сократительной функции левого желудочка у больных инфарктом миокарда с лептинорезистентностью быть обусловлено не только более выраженным поражением эпикардиальных артерий, но и развитием коронарной микрососудистой дисфункции, препятствующей полноценной реперфузии ишемизированного миокарда после открытия окклюзированной коронарной артерии? Если да, то каковы возможные механизмы этого влияния?
3. Можно ли, по Вашему мнению, отсутствие связи лептинорезистентности с отдаленным неблагоприятным прогнозом после инфаркта миокарда в какой-то мере объяснить положительным влиянием болезнь-модифицирующего лечения липид-снижающими средствами, блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа?

### **Заключение**

Диссертационная работа Горбатовской Евгении Евгеньевны «Лептинорезистентность при ишемической болезни сердца: клинко-патофизиологические закономерности и прогностическое значение», представленная на соискание степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи по изучению клинко-патогенетического и прогностического значения лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца, имеющей существенное значение для развития медицины.

Диссертация Горбатовской Е.Е. по актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, практической и теоретической значимости соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 в

действующей редакции), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология.

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук,  
заведующий отделением  
артериальных гипертензий  
Научно-исследовательского  
института кардиологии - филиала  
Федерального государственного  
бюджетного научного  
учреждения  
«Томский национальный  
исследовательский медицинский  
центр Российской академии  
наук» (Томский НИМЦ)

*25 ноября 2024*

Фальковская Алла Юрьевна

Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012,  
тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67,  
www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Подпись

заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ  
кандидат биологических наук  
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

*25 ноября 2024*

дата



## СВЕДЕНИЯ

### об официальном оппоненте

по диссертации Горбатовской Евгении Евгеньевны  
на тему «Лептинорезистентность при ишемической болезни сердца: клинико-патофизиологические закономерности и прогностическое значение»  
по специальности 3.1.20. Кардиология  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Фамилия, Имя, Отчество официального оппонента	Фальковская Алла Юрьевна
Ученая степень, наименование научной специальности и отрасли науки, по которым защищена диссертация;	Доктор медицинских наук 14.01.05 - кардиология
ученое звание (при наличии)	-
Полное и сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом, являющейся основным местом работы	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томский НИМЦ
Структурное подразделение, должность	Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), отделение артериальных гипертензий, заведующий отделением
Почтовый индекс, адрес организации, веб-сайт, телефон адрес электронной почты	Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012, тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67, www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru
Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Особенности динамики артериального давления и провоспалительных маркеров после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и различным течением коронарного атеросклероза / И. В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, А. Ю. Фальковская, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, Э. К. Бухарова, А. М. Гусакова, А. Е. Баев // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2020. – Т. 35, № 1. – С. 28–37. 2. Рефрактерная и резистентная артериальные гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия метаболического статуса и состояния эндотелиальной функции / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, М. А.

- Манукян, В. А. Личикаки, И. В. Зюбанова, Е. С. Ситкова, А. М. Гусакова, Т. Р. Рябова // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 1. – С. 49–58.
3. Цереброваскулярная патология у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, А. Е. Сухарева, И. В. Зюбанова, М. А. Манукян, В. А. Личикаки, Е. И. Цой, А. М. Гусакова, Н. В. Дорожкина // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 128–135.
4. Роль иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертонии / В. Ф. Мордовин, И. В. Зюбанова, М. А. Манукян, И. К. Доржиева, А. А. Вторушина, С. А. Хунхинова, А. Ю. Фальковская // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 1. – С. 21–27.
5. Участие иммуновоспалительных процессов в патогенезе атеросклероза / В. Ф. Мордовин, И. В. Зюбанова, М. А. Манукян, Е. И. Солонская, А. Ю. Фальковская // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № S4. – С. 173–183.
6. Особенности коронарной патологии и её связь с маркерами фиброза миокарда у больных с резистентной гипертензией / В. А. Личикаки, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская, И. В. Зюбанова, М. А. Манукян, Е. И. Солонская, А. А. Вторушина, С. А. Хунхинова, И. А. Скомкина // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 95–100.
7. Плотность эпикардиальной жировой ткани как фактор, связанный с выраженностью ишемии миокарда (описание серии случаев) / К. В. Завадовский, М. А. Манукян, А. В. Мочула, М. О. Гуля, В. Ф. Мордовин, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, Е. И. Солонская, С. А. Хунхинова, А. А. Попова, И. А. Скомкина, С. Е. Пекарский, А. С. Дашеева, Н. И. Рюмшина, А. Ю. Фальковская // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S8. – С. 105–106.
8. Взаимосвязи размеров абдоминальных и паранефральных жировых депо с маркерами метавоспаления и повреждения почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / И. В. Зюбанова, Н. И. Рюмшина, В. Ф. Мордовин, М. А.

- Манукян, В. А. Личикаки, Е. И. Солонская, А. А. Вторушина, С. А. Хунхинова, А. М. Гусаков, А. Ю. Фальковская // Артериальная гипертензия. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 207–223.
9. Особенности динамики профибротических маркеров и регресса гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией с осложненным течением коронарного атеросклероза / И. В. Зюбанова, А. Ю. Фальковская, М. А. Манукян, Е. И. Солонская, А. А. Вторушина, С. А. Хунхинова, А. М. Гусакова, С. Е. Пекарский, В. Ф. Мордовин // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 4. – С. 45–53.
10. Сопряженность  $\beta$ -адренореактивности эритроцитарных мембран с клинико-лабораторными показателями у больных резистентной артериальной гипертензией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа / С. А. Афанасьев, М. А. Манукян, Т. Ю. Реброва, И. В. Зюбанова, Э. Ф. Муслимова, Е. И. Солонская, В. А. Корепанов, В. А. Личикаки, Д. С. Кондратьева, В. Ф. Мордовин, А. Ю. Фальковская // Физиология человека. – 2024. – Т. 50, № 2. – С. 84–93.
11. Результаты всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023 / О. П. Ротарь, И. Н. Ильянова, М. А. Бояринова, Е. В. Могучая, К. М. Толкунова, В. А. Дьячков, О. А. Рубаненко, А. О. Рубаненко, О. Е. Габерман, Е. Ю. Губарева, Б. В. Помогайбо, Е. М. Доля, В. Б. Калиберденко, И. В. Авдеева, Ю. А. Томашевская, А. Ю. Фальковская, М. А. Манукян, Е. И. Солонская, А. А. Вторушина, С. А. Хунхинова, М. В. Царёва, Л. Е. Молокоедова, М. М. Петрова, Д. С. Каскаева, И. В. Романова, Л. К. Данилова, А. А. Евсюков, О. В. Тутырина, Л. Э. Тепнадзе, Т. И. Якунченко, О. В. Мевша, Ю. А. Шарапова, Т. М. Черных, Е. В. Сёмкина, О. В. Цыганкова, К. В. Протасов, О. В. Федоришина, Е. Р. Макеева, Я. А. Смолкина, Д. Д. Никишина, А. С. Верушкина, Е. А. Смирнова, Я. А. Беленикина, И. В. Бикушова, М. В. Дервянченко, В. В. Федотов, М. Ю. Шапошникова, Д. В. Серeda, Е. А. Карташова, Е. И. Железняк, Д. М. Рахматуллина, Л. С. Киселева, М. Е. Евсевьева, О. В. Сергеева, В. Д. Кудрявцева, А. М. Завьялова, В. И. Слезова, К. Т. Киталаева, Н. Н. Артемов, А. А. Таничева, А. А. Конради, Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т.

29, № 5. – С. 78–88.

12. Оценка функциональной значимости стенозов при многосудистом атеросклерозе коронарных артерий на основе интегрального моментального резерва коронарных кровотоков / Р. М. Громовой, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, Е. С. Гергерт, М. Г. Тарасов, С. М. Султанов, Ю. И. Богданов, И. В. Суслов, А. А. Гороховский, А. Ю. Фальковская, М. А. Манукян // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 165–175.

Ученый секретарь Томского НИМЦ  
кандидат биологических наук  
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

дата

25 мая 2024