

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Орловой Яны Артуровны на диссертацию Елиашевич Софьи Олеговны на тему: «Модифицированные липопротеины низкой плотности и система комплемента у лиц с низким сердечно-сосудистым риском и абдоминальным ожирением», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротической природы по-прежнему являются основной причиной преждевременной смертности и ранней инвалидизации в большинстве стран мира. Известно, что атеросклероз и ожирение являются хроническими алиментарно-зависимыми заболеваниями. Пищевой фактор риска может приводить как к нарушениям в липидном обмене, так и к асептическому системному воспалению, в том числе постпрандиальному, – двум главным патогенетическим механизмам в атеро- и липогенезе. Несмотря на очевидность политаргетного негативного влияния ожирения на все органы и системы, существуют противоречивые эпидемиологические данные, указывающие на то, что индекс массы тела может служить протективным фактором в отношении атеросклероза.

Несомненно, избыток жировой массы, ассоциированный с погрешностями в питании, приводит к изменениям липидного обмена, в частности к увеличению сывороточных уровней триглицеридов (ТГ) и липопротеинов, обогащенных ТГ. Последние образуются в результате поступления пищи и последующего метаболизма липидов в кишечнике (образования хиломикрон) и в печени. Установлено, что нативные неизмененные липопротеины низкой плотности (ЛНП) обладают низкой атерогенностью. Чтобы выступить в роли эндогенного антигена и инициировать атеросклеротическое повреждение липопротеины должны подвергнуться окислительной или ферментативной модификации. Результаты гистохимических исследований подтверждают наличие модифицированных ЛНП и антител к ним в атеросклеротической бляшке. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на животных моделях и у человека обнаружены титры аутоантител к модифицированным ЛНП, обладающие диагностической и прогностической ценностью.

Большая часть исследований, посвященных изучению атерогенности модифицированных ЛНП, проводилась в когортах пациентов с

развившимися осложнениями ССЗ, на поздних этапах атерогенеза. Однако состав модифицированных ЛНП и особенности активности разных путей системы комплемента, как дирижера иммунного воспаления, остаются малоизученными в популяции пациентов низкого сердечно-сосудистого риска.

Все это показывает необходимость продолжения исследований в этом направлении по изучению взаимосвязи системного воспаления, опосредованного активностью системы комплемента, липидных нарушений и абдоминального ожирения с развитием субклинического атеросклероза у лиц низкого ССР и подтверждает актуальность и своевременность диссертационной работы Елиашевич С.О.

### **Научная новизна и значимость полученных результатов для науки и практики**

Научная новизна представленной работы не вызывает сомнений. Впервые изучены все три предположительных звена остаточного риска возникновения ССЗ у лиц низкого сердечно-сосудистого риска, а именно особенности модифицированных ЛНП, активности системы комплемента и признаки избыточного отложения жировой массы, что имеет большую фундаментальную основу для понимания процессов атерогенеза. Наглядно показан алиментарно-зависимый сердечно-сосудистый риск в обследованной когорте с помощью опросника «Шкала алиментарно-зависимого сердечно-сосудистого риска».

Продемонстрирован протективный эффект жировой массы тела в отношении развития субклинического атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением низкого сердечно-сосудистого риска. В то время как эктопические депо жировой массы, в частности параметр толщины эпикардального жира, вносили независимый вклад в развитие субклинического атеросклероза, что имеет важное значение в формировании лечебно-профилактических методов коррекции питания у данной категории пациентов.

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

Диссертационная работа Елиашевич С.О. выполнена на высоком методическом уровне. Дизайн и методы исследования соответствуют поставленным целям и задачам. В исследование включено достаточное количество пациентов (n=86) истинно низкого сердечно-сосудистого риска в отсутствие каротидного атеросклероза. Подробно описаны методы исследования, критерии включения и невключения.

Четко описан опросник, по которому проводилась оценка алиментарно-зависимого сердечно-сосудистого риска. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных автором результатов, сформулированы ясно, достоверны и обоснованы, соответствуют целям и задачам исследования.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа Елиашевич С.О. изложена на 133 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы, результаты собственных наблюдений, обсуждение результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель состоит из 258 публикаций российских и зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 16 рисунками, содержит удобные для восприятия 23 таблицы.

Ход изложения материала традиционный в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ. Название работы отражает суть диссертационного исследования. Введение соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Цель и задачи соответствуют содержанию работы. Положения, выносимые на защиту, отражают научную и практическую значимость полученных результатов.

Обзор литературы отличается логичностью и систематизацией, включает последние данные отечественных и международных исследований по теме диссертации. Глава подробно описывает понятие остаточного риска возникновения сердечно-сосудистых событий, метаболический и воспалительный компонент остаточного риска, роль системы комплемента в гомеостазе и системном воспалении. В завершении обзора представлена подробная таблица с существующими данными клинических проспективных исследований по изучению взаимосвязи факторов системы комплемента с развитием первого сердечно-сосудистого события в разных когортах пациентов.

В главе «Материал и методы» подробно изложена клиническая характеристика пациентов, описаны критерии включения и невключения, представлен дизайн исследования.

В главе «Результаты собственных наблюдений» автор описывает результаты своего исследования и подробно иллюстрирует их рисунками и таблицами. Осуществлен большой объем исследований и получен внушительный пул данных для решения поставленных задач.

В главе «Обсуждение результатов» автор представляет анализ итогов предыдущей главы, приводя сопоставление различных характеристик

адипозопатии, активности системы комплемента и особенностей модифицированных ЛПН с большим объемом ранее полученных данных, что делает сложный материал понятным для клинициста. Автор выдвигает гипотезы и предлагает объяснение имеющимся результатам с опорой на данные фундаментальной медицины.

Сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации обоснованы, корректно сформулированы, отражают суть научной работы и соответствуют задачам. Личный вклад автора в выполнении работы значителен. Несомненным достоинством работы является богатый иллюстративный материал, облегчающий понимание текста диссертации. Детальная рубрикация диссертации и лаконичность повествования являются преимуществом данной работы.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы, четко отражает суть проведенного исследования.

По результатам диссертационного исследования опубликованы 11 научных работ, в т.ч. 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК и 6 тезисов.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе С.О.Елиашевич нет. Однако возникли следующие вопросы:

1. Группы в Вашем исследовании хорошо сбалансированы по полу и возрасту. Однако известно, что в молодом и среднем возрасте (а средний возраст пациентов в исследовании 42 года) у мужчин и женщин профиль факторов сердечно-сосудистого риска различается в значительной степени: ЛНП и АД у женщин, как правило, значимо ниже, а ЛВП выше, чем у мужчин. Оценивали ли Вы в ходе анализа различия в изучаемых параметрах по полу?

2. Исходя из возрастного состава группы, часть женщин могла быть в репродуктивном возрасте, часть в периоде менопаузального перехода или постменопаузе. Уровень эстрогенов может оказывать значительное влияние на перераспределение жира в организме, липидный профиль и уровень АД. Принимали ли Вы во внимание при включении в исследование или в процессе анализа данных этапы старения репродуктивной системы женщин?

Вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не снижают научно-практической ценности работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Елиашевич С.О. на тему «Модифицированные липопротеины низкой плотности и система комплемента у лиц с низким сердечно-сосудистым риском и абдоминальным ожирением», выполненная под научным руководством д.м.н., профессора, академика РАН Драпкиной

О.М., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу медицины – определение алиментарно-зависимого сердечно-сосудистого риска и изучение взаимосвязи системы комплемента и модифицированных ЛНП с субклиническим атеросклерозом у лиц низкого сердечно-сосудистого риска с абдоминальным ожирением, что является важным для практической кардиологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, а также достоверности полученных результатов диссертация Елиашевич Софьи Олеговны соответствует всем требованиям, в т.ч. п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в ред. от 21.04.2016 г. №335, от 28.08.2017 г. №1024, от 21.10.2018 г. №1168 и др.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Елиашевич С.О., заслуживает присуждения искомой ученой степени.

#### **Официальный оппонент**

Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения  
Медицинский научно-образовательный центр  
ФГБОУ ВО «Московский  
государственный университет имени  
М.В. Ломоносова» (МНОЦ МГУ),  
доктор медицинских наук, профессор,  
ученый секретарь МНОЦ МГУ



*Orlova*  
Орлова Яна Артуровна

«03» *ноября* 2023г.

Медицинский научно-образовательный центр (МНОЦ МГУ) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10. Телефон: +7 (495) 531-27-43; сайт: mc.msu.ru

## В диссертационный совет 21.1.039.02

на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3)

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Елизаветы Софьи Олеговны на тему: «Модифицированные липопротеины низкой плотности и система комплемента у лиц с низким сердечно-сосудистым риском и абдоминальным ожирением» по специальности 3.1.20. – Кардиология (медицинские науки)

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Орлова Яна Артуровна, 14.07.1966 Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, профессор	ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10	Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»	1. Беграмбекова Ю.Л., Дробязко О.А., Скрипкина Д.В., Орлова Я.А., Алехин М.Н. Структурно-функциональные особенности и показатели деформации левого желудочка сердца у здоровых лиц с различным уровнем физической активности по данным эхокардиографии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22. № 2. С. 54-62. 2. Акопян А.А., Стражеско И.Д., Кляшторный В.Г., Орлова Я.А. Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21. № 1. С. 12-19. 3. Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д., Самоходская Л.М., Орлова Я.А. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA с субклиническими изменениями артериальной стенки. Кардиология. 2021. Т. 61.

				<p>№ 3. С. 57-65.</p> <p>4. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Орлова Я.А., Камалов А.А. Изменения антропометрических характеристик, уровня андрогенов и эстрогенов при коррекции мужского гипогонадизма препаратами тестостерона или хорионического гонадотропина: результаты ретроспективного сравнительного исследования. Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18. № 3. С. 268-275.</p> <p>5. Павлова З.Ш., Голодников И.И., Орлова Я.А., Камалов А.А. Распространенность гиперэстрогении и дефицита тестостерона у мужчин с ожирением. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2021. Т. 10. № 2 (35). С. 41-47.</p>
--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Согласна на оппонирование, на обработку и размещение моих персональных данных в сети «Интернет».

« 18 » сентября 2023 г.

**Официальный оппонент**

Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения  
 Медицинский научно-образовательный  
 Центр (МНОЦ) ФГБОУ ВО «Московский  
 государственный университет имени  
 М.В. Ломоносова»,  
 доктор медицинских наук, профессор,  
 ученый секретарь МНОЦ МГУ



*(Handwritten signature)*

Орлова Я.А.