

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти

МОЗ України

д. мед. н., професора О.А. Опаріна на дисертаційну роботу

Котелюх Марії Юріївни на тему

«Роль матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу»,

яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у

Харківському національному медичному університеті МОЗ України

для захисту на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) займає провідне місце в структурі ішемічної хвороби серця (ІХС) протягом багатьох років. Ризик смертності підвищується у хворих на ГІМ із супутньою коморбітністю. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є істотним чинником, що обумовлює несприятливий перебіг ІХС. Ускладнення (серцева недостатність, порушення ритму, кардіогенний шок та ін.) ГІМ у хворих із супутнім ЦД 2 типу – актуальні питання сучасної кардіології.

На сьогодні розглядається питання щодо активації гуморальних механізмів в гострому періоді інфаркту міокарда, що може призводити до розширення зони некрозу, порушення ритму серця та розвитку хронічної серцевої недостатності. Відомо, що матриксні металопротеїнази (ММП) інгібують різні типи колагенів. ММП походять із сімейства цинк - та кальцій-залежних ендопептидаз. Вони беруть участь в ембріональному розвитку, морфогенезі, репродукції та ремоделюванні тканин, патологічним процесам, зокрема серцево-судинних захворювань. Залишається дискусійним питання

участі системи матриксних металопротеїназ, а саме матриксної металопротеїнази - 13 (ММП-13) та інгібітора ММП – тканинної матриксної металопротеїнази - 4 (ТІМП-4).

Відомо, що ММП - 13 (колагеназа 3) бере участь у деградації колагенів I, III, IV, IX, X, XIV та фібронектина. Відомо, мРНК ТІМП-4 експресується на високому рівні в серці та відіграє важливу роль у ремоделюванні міокарда. Зацікавленість викликає тенасцин С, що інгібує адгезію моноцитів до фібронектину. В експериментальних дослідженнях доведено, що тенасцин С локалізується в місцях коронарного рестеноза чи шунтування коронарних артерій, інфаркту міокарда, кардіоміопатії і коронарної кальцифікації клапанів.

У цьому зв'язку метою представленої роботи є підвищення ефективності діагностики та лікування ГІМ із супутнім ЦД 2 типу на основі з'ясування активації матриксних металопротеїназ шляхом визначення ММП-13 та ТІМП-4, оцінки прогностичної цінності тенасцину С щодо перебігу ГІМ з супутнім ЦД 2 типу.

Оцінка змісту і оформлення роботи. Дисертація побудована за загальноприйнятим класичним планом та викладена на 186 сторінках. У вступі чітко обгрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 8 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який включає 208 найменувань, з яких 110 - англomовних. Робота ілюстрована 21 таблицями та 24 рисунками.

У розділі 1, який є оглядом літератури, дисертант проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити основні закономірності змін вуглеводного, ліпідного обмінів і рівнів маркерів гуморальних зрушень ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С у хворих на ГІМ залежно від наявності або

відсутності ЦД 2 типу, а також можливість використання методів діагностики та реваскуляризації міокарда: коронарографії та стентування.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» автор дослідження висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих.

В розділах власних спостережень (розділи 3-8) дисертантом на фактичному матеріалі переконливо доведено, що у хворих в динаміці на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу має місце підвищення рівнів ТІМП-4 та зменшення рівнів ММП-13, тенасцину С порівняно з хворими без ЦД 2 типу; відзначена можливість їх використання у моделі прогнозу розвитку серцево-судинних ускладнень, а також проаналізовано більш позитивний вплив черешкірного коронарного втручання порівняно з ад'юватною терапією.

По завершенні кожного з розділів власних досліджень міститься перелік наукових публікацій автора, у яких відображені матеріали даного розділу.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Дисертація написана грамотно, гарною українською мовою, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречно і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Дисертаційна робота Котелюх М.Ю., виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник - д.мед.н., проф. Кравчун П.Г.), є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення показників екстрацелюлярного матриксу. Теоретично і практично обґрунтована доцільність їх визначення задля прогнозування виникнення ускладнень в гострій та віддалений періоди після перенесеного інфаркту міокарда.

Таким чином, дисертація Котелюх М.Ю. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обгрунтоване розв'язання напрямку оптимізації діагностики й лікування хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Наукова новизна одержаних результатів.

Розширені наукові дані відносно гуморального компоненту патогенезу ГІМ шляхом підвищення рівня ММП-13, ТІМП-4 та недостатньому зниженню тенасцину С в динаміці, що вказує на виснаження адаптаційних механізмів за умов ЦД 2 типу.

Обгрунтовано визначення рівня ММП-13, ТІМП-4 як предикторів летальності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу.

Доведено, що розвиток ГІМ протягом першого тижня захворювання у хворих з ЦД 2 типу обумовлений гіперактивністю ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С.

Отримані нові дані, щодо прогнозу розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу з урахуванням динаміки тенасцину С.

Обгрунтовано доцільність призначення процедури імплантації стента, що призводило до нормалізації показників міжклітинного матриксу (ММП-13, ТІМП-4 і тенасцину С) та покращення показників кардіогемодинаміки.

Практичне значення. Аналіз результатів дослідження дозволяє кардіологу віддавати перевагу призначення проведення коронарографії із подальшим стентуванням хворим на гострий інфаркт міокарда із супутнім ЦД 2 типу внаслідок позитивного ефекту на показники кардіогемодинаміки та показників екстрацелюлярного матриксу.

Підвищення рівня ММП-13 більше 36,5 пг/мл та концентрації ТІМП-4 більше 1470 пг/мл є підставою для прогнозу серцево-судинної смерті у

хворих з Q-позитивним інфарктом міокарда протягом гострого періоду за наявності супутнього ЦД 2 типу.

Для визначення прогнозу кардіо-васкулярної смертності під час гострого періоду інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2 типу слід враховувати рівні глюкози, ММП-13, ТІМП-4, віку хворого та наявності перкутанного втручання з стентуванням, які в складі моделі дозволяють з високою ефективністю (більше 95%) прогнозувати розвиток летальності.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях. Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Котельох М.Ю. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 110 хворих на ГІМ, серед яких було 70 хворих з супутнім ЦД 2 типу. Також дизайн дослідження передбачав розподілення основної та порівняльної групи на підгрупи щодо використання процедури коронарографії із подальшою імплантацією стента.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його автор, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення ММП-13, ТІМП-4, тенасцину С методом імуноферментного аналізу, оцінку вуглеводного та ліпідного спектру; параметрів коронарографії, ехокардіографічне дослідження усіх хворих, яких було включено до дослідження.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням комп'ютерної програми Statistica 6,0 з залученням методів кореляційного та регресійного аналізу.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Проведення такого дослідження та його результатів має особливе значення для професійної діяльності лікарів-кардіологів та терапевтів, які переважно мають справу з хворими на ГІМ, що діагностують і лікують поєднану патологію.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових робіт, з них 6 статей у фахових виданнях України, з них 5 – одноосібно, 1 стаття у виданнях іноземних держав, 23 тез у матеріалах та збірниках тез наукових конгресів. Результати роботи доповідались на міжнародних та національних конгресах і конференціях. Розроблено та затверджено 2 патенти України на корисну модель та 1 інформаційний лист.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Отже, аналіз представленої дисертації виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. Принципових зауважень немає, однак в розділах доцільно перевірити наявність літературних скорочень та провести доповнення кожних параграфів більш розширеними узагальненими висновками. Проте вищезазначені зауваження не знижують наукової значущості роботи.

Оформлення дисертації відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, оформлення, а також уваги до тексту.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на запитання:

1) Чому при розробці і апробації моделі стратифікації ризику виникнення гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу обрано 10-14-денний період спостереження?

2) Як Ви можете пояснити різницю в динаміці показників міжклітинного матриксу у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу, котрим було застосовано черешкірне коронарне втручання порівняно з хворими, котрі отримували ад'ювантну терапію?

Заключення

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Котелюх Марія Юріївна на тему «Роль матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій визначено патогенетичне значення показників гуморальних зрушень матриксної металопротеїнази-13, тканинного інгібітора металопротеїнази-4, тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу, а також можливість їх використання у моделі прогнозу розвитку несприятливих серцево-судинних ускладнень.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення.

Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора у справу оптимізації вітчизняної медичної допомоги при таких розповсюджених патологіях, якими є гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Котелюх М.Ю. «Роль матриксних металопротеїназ і тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу» відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та внесеними змінами, затвердженого постановою

Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор
заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри терапії, ревматології

та клінічної фармакології

Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



О.А. Опарін