

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри терапії,  
ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії  
післядипломної освіти МОЗ України**

**Опаріна Анатолія Георгійовича на дисертаційну роботу**

**Кожем'яки Ганни Вадимівни**

**«Остеопонтін, інтерлейкін-15 у формуванні дисфункції міокарда у хворих на  
гіпертонічну хворобу та ожиріння», що було представлено на здобуття  
наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

**Актуальність обраної теми дисертації.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) та абдомінальне ожиріння (АО) є одними з найпоширеніших захворювань не лише в Україні, а й у більшості країн світу.

Поєднання цих двох захворювань за даними епідеміологічних досліджень спостерігається більше ніж в 70% випадків, при цьому ризик несприятливого прогнозу для пацієнтів підвищується у декілька разів. Особливу небезпеку викликають виникаючі при цьому серцево-судинна та ниркова недостатність. Визначення нових факторів, які впливають на розвиток ГХ та АО є актуальною та сучасною проблемою, що розглядається вченими багатьох країн.

Виникнення дисфункції міокарда є незмінним проявом ГХ та супроводжується ремоделюванням серцевого м'яза, що являє собою зміну його структури. Порушення роботи серця, що супроводжують цей процес, наростають в залежності від прогресування ГХ та АО. Тому значний інтерес викликає вивчення чинників, що призводять до появи та розвитку діастолічної та систолічної дисфункції міокарда у хворих на ГХ та АО.

Остеопонтін є матриксно-клітинним протеїном, що може розцінюватись як маркер фіброзу. Вивчення його рівня у плазмі крові та взаємозв'язок зі змінами у структурі міокарда, що виявляються при ехокардіографічному дослідженні, є

важливим, бо саме наявність фіброзу є одним з вагомих чинників, які призводять до виникнення дисфункції лівого шлуночка (ЛШ).

У той же час відомо, що на ремоделювання міокарда також впливають цитокіни. Розглядаючи прозапальний інтерлейкін-15 (Іл-15) також необхідно відмітити, що згідно з деякими закордонними дослідженнями зростання його рівня у плазмі крові пов'язано зі збільшенням маси жирової тканини. Тому важливо дослідити його як анаболічний фактор.

У зв'язку з цим вивчення рівня остеопонтину, Іл-15 у плазмі крові, разом з ехокардіографічним дослідженням хворих на ГХ та АО, є сучасною науковою проблемою, що потребує досконального вивчення. Визначення плазменного рівня факторів фіброзу та цитокінів надає можливість з'ясувати наявність дисфункції міокарду на ранніх етапах її розвитку та запобігти подальшому прогресуванню ремоделювання ЛШ. Саме тому дисертаційна робота Кожем'яки Г.В., яка присвячена оптимізації діагностики та профілактики виникнення дисфункції міокарда, є актуальною та затребуваною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах комплексних науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету: «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу» (державний реєстраційний номер 0113U 002269) 2013-2015 р. «Роль новітніх біомаркерів метаболізму жирової тканини в оцінці серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням» (державний реєстраційний номер 0116U 004988) 2016-2018 р.

**Значення одержаних результатів для науки і практики та рекомендації щодо їх можливого використання, впровадження в діяльність закладів практичної охорони здоров'я.** Результати, надані у дисертаційній роботі, мають значиме наукове та практичне значення. Дисертантом доведено, що збільшення

ІМТ пов'язане з виникненням змін у структурі міокарда, що проявляється появою більш несприятливих типів його ремоделювання, таких як концентрична та ексцентрична гіпертрофія. Встановлений взаємозв'язок між рівнем остеопонтину у плазмі крові та структурно-функціональним станом міокарда, а саме такими показниками як фракція викиду та ІММ <sup>зр<sup>2</sup>,7</sup>. З'ясовано, що у хворих з вищим рівнем остеопонтину показники доплерографічного обстеження, особливо пік E', співвідношення E/E' погіршувались. Встановлена залежність плазматичного рівня ІЛ-15 в плазмі крові та ступенем ожиріння у хворих на ГХ.

Таким чином доведено доцільність додаткового визначення концентрації остеопонтину та ІЛ-15 сироватки крові з метою прогнозування розвитку дисфункції міокарду та профілактики виникнення ускладнень наряду з традиційними чинниками серцево-судинного ризику. Оцінка факторів фіброзу та імунозапалення у комплексі з показниками структурно-функціонального стану міокарду за даними ультразвукового дослідження дає змогу визначити наявність дисфункції міокарду на ранніх етапах, що дозволить практичному лікарю підвищити якість діагностики, та може бути використана як додатковий критерій оцінки прогнозування та тяжкості перебігу ГХ в поєднанні з ожирінням, що дає можливість вибрати своєчасну та ефективну тактику лікування.

Отримані результати роботи було впроваджено в діяльність закладів практичної охорони здоров'я: у відділенні гіпертензії та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», терапевтичному відділенні КЗОЗ «ХМКЛ №7», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

**Ступінь обґрунтованості та вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукові положення, висновки та рекомендації, що наведені у дисертаційній роботі, базуються на достатньому клінічному та статистичному матеріалі. Об'єм проведених обстежень складає: 119 хворих на ГХ (основна група), з них 91 з підвищеною масою тіла або ожирінням (група порівняння), та 12 практично здорових осіб (контрольна група).

Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися відповідно до сучасних класифікацій. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для одержання достовірних результатів. Методи дослідження, які були використані у даній роботі, є сучасними та інформативними та адекватними щодо поставлених завдань. Результати досліджень, наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Г.В. Кожем'яки обґрунтовані та логічно пов'язані зі змістом дисертації.

**Оцінка змісту та завершеності дисертації.** Дисертаційну роботу виконано українською мовою на 154 сторінках друкованого тексту. Складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів власних спостережень, обговорення отриманих даних, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Дисертація ілюстрована 28 таблицями, 15 рисунками. Перелік використаної літератури містить 210 назв (45 кирилицею та 165 латиницею).

В анотації наведена інформація про мету та завдання дослідження, об'єкт, предмет, методи дослідження, наукову новизну, практичне значення, особистий внесок здобувача, основні результати роботи, висновки, практичні рекомендації, публікації.

У переліку умовних скорочень наведені скорочення, які містяться в тексті.

У вступі чітко обґрунтовано актуальність теми дослідження, визначено предмет і об'єкт дослідження, сформульовано мету і задачі, викладено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, приведено дані щодо апробації результатів роботи та наукових публікацій за матеріалами дисертації.

Перший розділ становить собою огляд літератури. Він складається з трьох підрозділів, в яких наведена інформація щодо ремоделювання міокарда у хворих з коморбідною патологією (ГХ та ожиріння), пояснюється вплив маркерів фіброзу та цитокінів на появу та розвиток наведених захворювань.

В другому розділі представлені дані щодо клінічної характеристики матеріалу та методів дослідження. Наведено дані про розподіл клінічних груп

хворих, детально описані параметри ехокардіографічного дослідження, вказано методи визначення рівня остеопонтіну, ІЛ-15 у плазмі крові, перелічені методи статистичної обробки.

У третьому розділі, який містить чотири підрозділи, автор наводить результати власних досліджень.

У першому підрозділі визначались структурно-функціональні параметри міокарда за допомогою ехокардіографічного дослідження. Доведено, що при збільшенні ІМТ структурні параметри ЛШ, ФВ та показники, які визначались за допомогою доплерографічного обстеження (Е та Е/Е') погіршувались. У хворих на ГХ з надлишковою масою тіла/ожирінням виявлено зростання більш несприятливих типів ремоделювання ЛШ (концентрична та в деяких випадках ексцентрична гіпертрофії), тоді як у хворих на ГХ з нормальною масою тіла ексцентрична гіпертрофія виявлена не була, а концентрична спостерігалась лише у декількох випадках.

У другому підрозділі встановлений взаємозв'язок між рівнем остеопонтіну у плазмі крові та дисфункцією міокарда у хворих на ГХ з хронічною серцевою недостатністю. Між концентрацією остеопонтіну та піком Е визначається негативна кореляція ( $r = -0,049$ ), ( $p > 0,05$ ), що свідчить про погіршення релаксаційних властивостей міокарда у хворих з більшим рівнем остеопонтіну. Встановлена пряма кореляція ( $r = 0,500$ ), ( $p > 0,05$ ) між Е/Е' та плазматичним рівнем остеопонтіну, що говорить про посилення жорсткості міокарда у хворих з більш високим рівнем остеопонтіну.

У третьому підрозділі вивчався рівень ІЛ-15 у плазмі крові у хворих на ГХ з ожирінням. Був виявлений негативний кореляційний зв'язок ІМТ з ІЛ-15 ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,005$ ).

У четвертому розділі наведені дані про проведення кластерного аналізу рівня остеопонтіну та ІЛ-15 у плазмі крові, був визначений взаємозв'язок між структурно-функціональними змінами міокарда, остеопонтіном та ІЛ-15.

В наступному розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» автор наводить результати проведеного дослідження, аналізує їх у відповідності з

літературними даними про проведення схожих досліджень раніше та доводить новизну результатів даного дослідження. Конкретизує висновки, що витікають із завдань дослідження та відображають його результати.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За результатами матеріалів дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, які повністю розкривають основний зміст дисертації. З них 4 тез в матеріалах науково-практичних конференцій та 5 статей, 4 з яких опубліковані у виданнях рекомендованих ВАК України, та 1 стаття опублікована за кордоном.

Автореферат написаний українською мовою, відповідає сучасним вимогам, викладений на 17 сторінках. Його зміст співпадає зі змістом та основними положеннями дисертації.

#### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.**

При вивченні дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача принципів зауважень не було, проте необхідно відзначити наступні недоліки:

1. Бажано було б в огляді літератури більше уваги приділити патофізіологічному ефекту впливу ожиріння на розвиток дисфункції міокарда.
2. В розділах власних досліджень доцільно було б вказувати перспективи подальших досліджень.

Зазначені зауваження не знижують загальної цінності дисертації як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науково-методичному рівні.

В плані обговорення здобувачу пропонуються такі запитання:

1. На які ланки патогенезу ожиріння впливає ІЛ-15?
2. Яким чином можна пояснити кореляційні зв'язки між остеопонтіном та ІЛ-15 у хворих на ГХ та ожиріння?

**Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Г.В. Кожем'яки «Остеопонтін, інтерлейкін-15 у формуванні дисфункції міокарда у

хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння» подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною працею, виконаною на високому методологічному рівні.

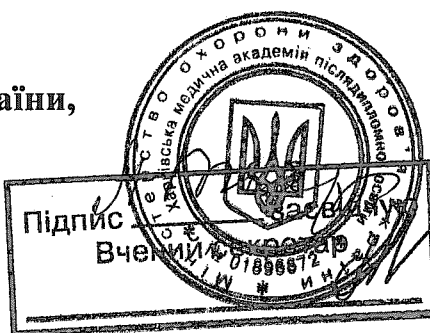
Робота містить нові раніше не захищені науково обгрунтовані положення, які допомагають вирішити конкретну проблему покращення ранньої діагностики дисфункції міокарда на підставі визначення плазматичного рівня остеопонтину, ІЛ-15 та дослідження ехокардіографічних показників.

За актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 та внесеними змінами, затвердженими постановою Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015 р. № 656 щодо кандидатських дисертацій, а її автор Г.В. Кожем'яка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

*Відзук  
кандидатів до  
спец. вченої ради  
6.09.18р.  
Ур. секр. [підпис]*

**Офіційний опонент:**

**професор кафедри терапії,  
ревматології та клінічної фармакології  
Харківської медичної академії  
післядипломної освіти МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор**



**Опарін А.Г.**