

## Відгук

офіційного опонента 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 до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті

### Актуальність обраної теми дисертації

Гіпертонічна хвороба (ГХ) становить собою одну з важливіших медико-соціальних проблем світу, внаслідок значного зростання її розповсюдженості, а також прогресуючого зниження середнього віку хворих на дане захворювання.

Експерти ВООЗ, проаналізувавши дані про хвороби населення 194 країн, визначили рейтинг найпоширеніших. ГХ займає в ньому перше місце, друге – діабет, а третє – ожиріння – «епідемія 21 століття». Визначено, що кожен третій житель планети страждає на підвищений артеріальний тиск – головну ознаку ГХ - хвороби, що викликає інсульти та інфаркти. Ожиріння, як супутня патологія у хворих на ГХ, є передумовою прогресуючого ураження органів-мішеней, що негативно впливає на прогноз захворювання.

Структурно-функціональна перебудова міокарда лівого шлуночка серця є одним із перших системних проявів ГХ. Ремодельовання включає в себе зміну геометрії та мікроструктури серцевого м'яза і є водночас ускладненням ГХ та фактором прогресування та несприятливого перебігу цього захворювання. Доведено, що ожиріння, у свою чергу, також призводить до змін структури міокарда, що в комплексі з ГХ має посилений негативний вплив та є функціональною основою розвитку дисфункції міокарда.

Разом з тим, чинники, які приймають участь в прискоренні розвитку дисфункції міокарду, вивчені недостатньо. У цьому зв'язку дослідження факторів, що впливають на ремоделювання міокарду, та призводять до виникнення серцевої недостатності у хворих на ГХ та ожиріння, є актуальним і своєчасним як з патофізіологічної, так і з клінічної точки зору.

Ремоделювання ЛШ супроводжується розвитком інтерстиційного фіброзу, маркером котрого є остеопонтін. Остеопонтін – це секреторний сіалопротеїд, що відноситься до класу матриксно-клітинних білків. За даними, отриманими в результаті дослідження на тваринах, він приймає участь у запальних процесах з посиленням жорсткості судинної стінки, процесі кальцифікації атероми. Доведено, що існує взаємозв'язок між рівнем остеопонтину та змінами міокарду лівого шлуночка та розвитком підвищеного артеріального тиску у дітей та підлітків. Але даних про такі дослідження у дорослих у вітчизняній літературі немає.

На ремоделювання міокарда також впливає гіперпродукція таких біологічно активних речовин, як цитокіни. Інтерлейкін-15 (ІЛ-15) – прозапальний цитокін, що відображає аутоімунне запалення. Визначена наявність певного взаємозв'язку між рівнем ІЛ-15 та рівнем остеопонтину.

Таким чином, дослідження взаємозв'язку між рівнем остеопонтину, інтерлейкіну-15 та ехокардіографічними параметрами міокарда у хворих на ГХ та ожиріння є актуальною проблемою, яка і вивчається у даній дисертації.

Враховуючи вищевикладене, дисертаційна робота Кожем'яки Ганни Вадимівни присвячена оптимізації діагностики розвитку дисфункції міокарда у хворих на ГХ з ожирінням на підставі вивчення у них характеру змін рівня остеопонтину, ІЛ-15 в сироватці крові та ехокардіографічних параметрів.

Результати роботи мають важливе наукове і практичне значення. Основний науковий результат полягає у тому, що доведена роль підвищеного рівня остеопонтину та ІЛ-15 у формуванні діастолічної дисфункції міокарда у хворих на ГХ з ожирінням. За результатами

дослідження встановлена доцільність вивчення рівня вмісту остеопонтину, ІЛ-15 для діагностики прогресування серцевої недостатності, що має значення в клінічній практиці для визначення тактики лікування.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Напрямок роботи входить до тематичного плану Харківського національного медичного університету як фрагмент науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки «Роль та прогностична концепція глюкометаболических 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.

**Новизна дослідження та одержаних результатів**

Дисертантом уперше проведено клінічне дослідження щодо комплексного вивчення плазматичного рівня остеопонтину, ІЛ-15 та ехокардіографічних параметрів у хворих на ГХ та ожиріння.

Доведено, що зростання ІМТ пов'язане з морфо-функціональними змінами характеристик ЛШ міокарда, призводить до виникнення менш сприятливих типів його ремоделювання (концентрична та ексцентрична гіпертрофія при ожирінні 2-3 ст.) в порівнянні з хворими на ГХ з нормальним ІМТ, у яких ексцентрична гіпертрофія не відмічалась, а концентрична спостерігалась у невеликої кількості хворих.

Отримано результати, які свідчать, що у хворих на ГХ, яка ускладнена хронічною серцевою недостатністю, існує взаємозв'язок між рівнем остеопонтину плазми крові та показниками структурно-функціонального стану міокарда, такими як фракція викиду та ІММз<sup>2,7</sup>, при чому найвищий

рівень остеопонтіну спостерігався у хворих з СН II ст. Встановлено, що у хворих з більшим рівнем остеопонтіну такий показник доплерографічного обстеження, а саме пік  $E'$ , погіршувався, що є маркером зниження релаксаційних властивостей міокарду ЛШ. До того ж такий показник як  $E/E'$ , який відображає жорсткість міокарду та тиск наповнення ЛШ, зростав разом зі збільшенням рівня остеопонтіну у плазмі крові.

Встановлено залежність зниження рівню ІЛ-15 в плазмі крові від ступеню ожиріння у хворих на ГХ. Найвищий його рівень виявлений у пацієнтів з ожирінням 1 ступеню, а найнижчий у пацієнтів з 3 ступенем ожиріння.

Також доведено, що у групи хворих з найвищими показниками остеопонтіну та ІЛ-15, а також у групи хворих з високим вмістом остеопонтіну, але без супутнього підвищення рівня ІЛ-15 у плазмі крові, відмічається більш виражене зниження швидкості ранньої діастолічної релаксації міокарду у порівнянні з групами хворих з низьким рівнем остеопонтіну.

### Теоретичне значення результатів дослідження

Завдяки проведеним науковим дослідженням отримано нові дані про роль остеопонтіну як маркеру розвитку дисфункції міокарду з виникненням більш несприятливих типів його ремоделювання, доведено зв'язок підвищення його рівня у плазмі крові з погіршенням структурно-функціонального стану міокарду ЛШ у хворих на ГХ асоційовану з ожирінням. Також встановлено зв'язок між плазматичним рівнем ІЛ-15 та ІМТ. При його зниженні у хворих відмічається наявність надлишкової маси тіла та ожиріння. Отримані результати дозволяють розширити уявлення про вплив остеопонтіну на формування дисфункції міокарда, та надають змогу розглядати ІЛ-15, як цитокін, що має не тільки прозапальні, а й анаболічні властивості.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що у хворих на ГХ асоційовану з ожирінням проведення комплексного обстеження з урахуванням доплерографічних показників дослідження міокарда та оцінюванням плазматичного рівня остеопонтіну та ІЛ-15 надає можливість покращити ранню діагностику та проводити своєчасну профілактику розвитку ускладнень серцевої недостатності.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність.**

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані автором, вірогідно обґрунтовані результатами використаних сучасних адекватних і високо інформованих методів дослідження. Достатня кількість обстежених осіб (119 хворих на ГХ, з них 91 з підвищеною масою тіла/ожирінням) та 12 практично здорових осіб (контрольна група).

У роботі використані адекватні поставленим задачам сучасні методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні. Число спостережень у групах порівняння було достатнім для отримання достовірних розбіжностей при проведенні статистичного аналізу. Статистичну обробку даних здійснено із застосуванням непараметричних методів з проведенням кореляційного аналізу, що, в цілому, підтверджує обґрунтованість та достовірність отриманих в результаті дослідження наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

Таким чином, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що сформульовано в дисертаційній роботі Г.В. Кожем'яки, є вірогідно обґрунтованими.

Отримані дані дозволили підвищити ефективність діагностики дисфункції міокарду у хворих на ГХ з супутнім ожирінням на підставі

вивчення остеопонтину, ІЛ-15 у плазмі крові у взаємозв'язку з визначенням параметрів ехокардіографічного обстеження.

Дисертаційну роботу написано літературною мовою, грамотно.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

За результатами матеріалів дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, у яких повністю викладено основні положення 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 15 сторінках. Його зміст співпадає зі змістом та основними положеннями дисертації.

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення**

Дисертація побудована за традиційним планом, викладена на 159 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів власних спостережень, обговорення отриманих даних, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних наукових джерел, що містить 210 назв (45 кирилицею та 165 латиницею). Дисертація ілюстрована, матеріал приводиться у 28 таблицях, 15 рисунках.

Вступ містить всі необхідні складові: дисертантом обґрунтовано актуальність теми, чітко визначені мета і задачі дослідження, визначені об'єкт і предмет дослідження, аргументована наукова новизна отриманих результатів, їх практична значимість, приведені дані відносно результатів впровадження.

Огляд літератури демонструє ретельне знайомство дисертанта з літературою, його вміння систематизувати питання, що розглядаються в наукових публікаціях, критично їх аналізувати, виділяти головне в сучасних підходах до вивчення проблеми. В другому розділі приведена клінічна характеристика матеріалу та методів дослідження, що дозволяє стверджувати, що дисертаційна робота проведена на сучасному методичному рівні.

Третій розділ дисертації представлений чотирма етапами роботи. На першому етапі дисертантом вивчались ехокардіографічні параметри структурно-функціональних змін міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ожирінням та без нього. Доведено, що структурні параметри, ФВ та показники дилатаційного наповнення ЛШ характеризувались несприятливою динамікою при збільшенні ІМТ, та визначено, що з приєднанням надлишкової маси тіла/ожиріння змінювалась структура типів геометрії міокарда – збільшувалась питома вага концентричної та в деяких випадках ексцентричної недилатаційної гіпертрофії ЛШ.

На другому етапі досліджений взаємозв'язок між остеопонтіном та дисфункцією лівого шлуночку міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу з хронічною серцевою недостатністю. Встановлена негативна кореляція між концентрацією остеопонтіну та піком Е ( $r = -0,049$ ), ( $p > 0,05$ ), що свідчить про зниження релаксаційних властивостей міокарда ЛШ у хворих з вищим рівнем остеопонтіну. Між Е/Е' та остеопонтіном присутня пряма кореляція ( $r = 0,500$ ), ( $p > 0,05$ ), що говорить про підвищення жорсткості міокарда та збільшенні тиску наповнення ЛШ у хворих з високим рівнем остеопонтіну.

На третьому етапі вивчений плазматичний рівень інтерлейкіну-15 та встановлений його негативний кореляційний зв'язок з ІМТ ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,005$ ) у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням.

На четвертому етапі проводився кластерний аналіз факторів імунозапалення та фіброзу у хворих на гіпертонічну хворобу, визначався взаємозв'язок між остеопонтіном, ІЛ-15 та структурно-функціональними змінами міокарда.

В розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» дисертант синтезує отримані дані та обґрунтовано доводить новизну результатів дослідження.

Висновки, що сформульовані в дисертації, обґрунтовані та достовірні, повністю відповідають меті і задачам дослідження, відображають новизну і практичну значимість. Практичні рекомендації направлені на покращення діагностики розвитку дисфункції міокарду з використанням вивчення рівня остеопонтіну, ІЛ-15 в сироватці крові та ехокардіографічних параметрів у хворих на ГХ в поєднанні з ожирінням.

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

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли зауваження:

1) Розділ 4 перевантажений таблицями, інформація краще сприймалася б якщо замінити деякі таблиці на малюнки та схеми.

2) У розділі, в якому йдеться про аналіз та узагальнення отриманих даних, потрібно було більше уділити уваги порівнянню результатів власних досліджень з результатами, які раніше були проведені іншими дослідниками за даною тематикою

Дані зауваження не є принциповими та не впливають на значення проведеного наукового дослідження. В цілому, дисертація виконана на високому науковому рівні.

При розгляді дисертаційної роботи виникли запитання:

1. Яким чином експресія ІЛ-15 асоціюється з характером ожиріння у хворих з гіпертонічною хворобою?



2. Дайте пояснення механізму впливу остеопонтіну на зміни релаксаційних здібностей міокарда у досліджених хворих.

### 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 закінченою кваліфікаційною науково-дослідною роботою.

Робота містить нові науково обгрунтовані та доведені положення, які в комплексі можна розглядати як важливий внесок у вирішення проблеми своєчасної діагностики виникнення дисфункції міокарда.

Дисертація оформлена згідно стандартам та відображає особистий внесок автора.

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 заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Відчук  
Ігор Іванович  
до спец. вченої  
ради 3.09.18р.  
чл. секр. С

Офіційний опонент:

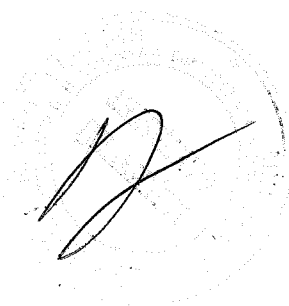
завідувач кафедри внутрішньої медицини

Харківського національного

університету ім. В.Н. Каразіна,

доктор медичних наук, професор

Підпис М. І. Яблучанського  
Завідувач кафедри (власноручно)  
Засі. сек. з спец. роботи



М.І. Яблучанський