

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, заступника директора з наукової роботи, завідувача відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно-асоційованих захворювань, Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», доктора медичних наук, професора Колеснікової Олени Вадимівни на дисертаційну роботу Іванової Катерини Володимирівни на тему**

**«Роль фактора росту фібробластів 21 в регуляції метаболізму кісткової тканини та вуглеводного гомеостазу у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби**

### **Актуальність теми дисертації**

За даними всесвітньої організації охорони здоров'я ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце серед причин інвалідизації та смертності у всьому світі. Останнім часом значну увагу приділяють проблемі поєданого перебігу ІХС, яка обтяжена різними факторами ризику, серед яких важливе місце займає ожиріння. Асоціація ІХС з ожирінням значно підвищує ризик ускладненого перебігу захворювання, що обумовлено більш швидким розвитком уражень органів-мішеней під синергічним негативним ефектом даних станів. Одним із позитивних аспектів наявності ожиріння вважають його захисний ефект щодо розвитку остеопорозу (ОП). Згідно сучасним уявленням, жирова тканина є місцем синтезу багатьох адипоцитокінів, серед яких фактор росту фібробластів 21 (ФРФ21) - гормоноподібний цитокін, який визнано потужним метаболічним регулятором. Крім зниження рівня глюкози і здатності покращувати чутливість

до інсуліну, інші функції ФРФ21 пов'язані з ліпідним обміном в жировій тканині .

Клітинна чутливість до ФРФ21 визначається наявністю в клітинній мембрані рецепторів ФРФ та, зокрема, ко-рецепторів  $\beta$ -Клото. Послідовно було встановлено, що рівні циркулюючого ФРФ21 позитивно корелюють з індексом маси тіла (ІМТ), рівнями інсуліну та глікемією. Крім того, вивчення показників ФРФ 21 людини також показали позитивну кореляцію між рівнями ФРФ21 та резистентністю до інсуліну при ожирінні та у пацієнтів без ожиріння. Окремі дослідження підтвердили підвищення сироваткового рівню ФРФ21 у хворих з атеросклеротичним ураженням судин та розвитком остеопенічних станів. Тому набуває значного наукового інтересу розкриття механізмів кальцифікації артеріальної тканини, що розглядається не тільки як пасивний процес осадження фосфату кальцію або адсорбції його на кінцевій стадії атеросклерозу судин, але і як високоорганізований процес, який регулюється механізмами, аналогічними при мінералізації кістки. Результати наукових даних щодо підвищеної експресії циркулюючих рівнів ФРФ21 при серцево-судинних захворюваннях сприяло можливості використання його в якості біомаркеру прогнозування субклінічного атеросклерозу та серцево-судинних подій, а також підвищення резорбції кісткової тканини.

Незважаючи на велику кількість експериментальних і клінічних досліджень у цьому напрямку, ключові моменти, що визначають першочерговість виникнення та взаємозв'язок між ожирінням та асоційованими станами (атеросклероз, інсулінорезистентність, остеопороз, хронічне запалення та ін.) залишаються не до кінця з'ясованими.

Дискутабельним питанням залишається можливість використання прозапальних біомаркерів для діагностики ОП із подальшим визначенням лікувальної тактики у хворих на ІХС та ожирінням.

З урахуванням вищезазначеного, дисертаційна робота Іванової Катерини Володимирівни визначається актуальністю напрямку дослідження. Узагальнення наведених фактів свідчить, що комплексне визначення клініко-патогенетичних механізмів та прогностичних аспектів у хворих на ІХС на тлі ожиріння на підставі оцінки гормоноподібного цитокіну ФРФ-21 є підґрунтям розробки нового діагностичного та терапевтичного напрямку, актуальною проблемою сучасної внутрішньої медицини та зумовлює своєчасність проведення даного наукового дослідження.

### **Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-генетичні, біохімічні і імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями і шляхи їх медикаментозної корекції», № держ. реєстрації: 0116U004987.

### **Ступінь обґрунтованості**

#### **наукових положень, висновків і рекомендацій**

Для вирішення наукових завдань здобувачем використано достатній об'єм медико-статистичних даних (98 хворих на ІХС) і комплекс сучасних методів дослідження, що забезпечили репрезентативність дослідження. Достатній обсяг клінічного матеріалу та вірна методична побудова дисертаційної роботи (розподіл пацієнтів на групи за ознакою наявності/відсутності ІХС), використання раціонального спектру сучасних клініко-лабораторно-інструментальних методів дослідження дозволили здобувачеві отримати значний масив конкретних даних.

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 ФРФ-21, методом імуноферментного аналізу, визначення показників мінерального обміну крові та добової січі, показників формування та резорбції кісткової тканини та неінвазивну діагностику мінеральної щільності кісткової тканини та ступінь змін кісткової тканини за допомогою DEXA, оцінку вуглеводного та ліпідного спектру.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог з використанням комп'ютерної програми SPSS 19 з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу.

У цілому, зазначене вище дає можливість вважати, що дисертація виконана на достатньому рівні, а сформульовані в ній положення, висновки і рекомендації є науково обґрунтованими.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Розширені наукові дані відносно цитокінової ланки в патогенезі ІХС з урахуванням підвищеної експресії маркера ФРФ-21 у хворих на ІХС та ожирінням I ступеню та різкого її зниження у хворих з ожирінням високих ступенів, що вказує на виснаження адаптаційних механізмів.

Отримані нові дані, щодо прогнозу розвитку остеопенічних станів у хворих на ІХС на тлі ожиріння II-III ст з урахуванням динаміки ФРФ-21.

Продемонстровано, що призначення комплексної діагностики стану кісткового метаболізму дозволяє спрогнозувати ускладнення у хворих з ІХС в залежності від ступеню ожиріння.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Розроблений спосіб прогнозування прогресування остеопенічних станів у хворих на ІХС на тлі ожиріння дає змогу враховувати зміни мінеральної щільності кісткової тканини та оцінити ймовірність їх прогресування та може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики та профілактики ускладнень.

Впроваджений в практику спосіб діагностики остеопенічних станів хворих ІХС на тлі ожиріння, який відрізняється тим, що пацієнтам після встановлення діагнозу ІХС, призначають комплекс діагностичних досліджень, що сприяє своєчасній діагностиці змін кісткового метаболізму, попередженню розвитку остеопорозу та його профілактики.

Використання лікарями-кардіологами та терапевтами у складі комплексного дослідження рівня ФРФ-21 сприяє оптимізації прогнозу прогресування розвитку остеопенічних станів у хворих на ІХС з ожирінням.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня N 3», ДУ«Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня N13», КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», КУ "Одеський обласний кардіологічний диспансер", КНП «Міська поліклініка N 22», НКП Харківської районної ради «Центр первинної медичної допомоги N 5».

Також основні результати дисертації доповідались на українських та міжнародних наукових конгресах та конференціях.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота К.В. Іванової відповідає чинним вимогам ДАК України, текст написано державною мовою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, підрозділів власних досліджень (6), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків (6), практичних рекомендацій (3), списку використаної літератури, що містить 256 джерел, додатків. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 165 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 29 таблицями та 9 рисунками.

У вступі автором обґрунтовано обраний напрямок дослідження і тему, чітко сформульовані мета і завдання, викладена наукова новизна та практичне

значення отриманих результатів, визначено особистий внесок, структуру та повноту викладених матеріалів, наведено дані щодо апробації та впровадження результатів роботи.

В Огляді літератури проведена систематизація сучасних даних про стан проблеми ІХС та ожиріння з урахуванням клініко-патогенетичних взаємовідносин, зв'язків із станом кісткової тканини та методі біохімічної та інструментальної діагностики остеопенічних станів. Проаналізовано роль новітнього маркера регуляції кісткового обміну – ФРФ 21 у розвитку та прогнозуванні перебігу ІХС.

Розділі 2 присвячений висвітленню матеріалів та методів дослідження, дизайну, критеріїв включення та виключення пацієнтів.

У розділі 3, підрозділі 3.1 проаналізовано особливості ліпідного та вуглеводного статусу хворих на ІХС в поєднанні з ожирінням. Підрозділ 3.2 відображає стан маркерів ремодулювання (резорбції та синтезу) кісткової тканини у на ІХС в поєднанні з ожирінням залежно від ступеня останнього. У підрозділах 3.3-3.4 представлено дослідження змін біологічних маркерів кальцієвого та фосфорного обмінів та структурно-функціональних змін за даними денситометричного дослідження із урахуванням ІМТ. Також проведений кореляційний аналіз взаємозв'язків показників, що вивчалися.

Підрозділ 3.5 демонструє особливості експресії ФРФ 21у хворих ІХС залежно від ІМТ та наявність взаємовідносин з показниками вуглеводного та ліпідного профілів.

Розділ 3.6 присвячений побудові прогностичної моделі перебігу ІХС в поєднанні з ожирінням та визначенню вірогідних предикторів несприятливого розвитку остеопенічних станів у зазначеної категорії хворих.



В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач представляє обговорення отриманих даних, узагальнює їх відповідно до діючих поглядів і сучасних рекомендацій, стосовно діагностики та лікування ІХС та ожирінням з урахуванням особливостей метаболізму кісткової тканини.

Результати дисертаційної роботи висвітлено у 6 висновках, які відповідають поставленій меті та завданням дисертації.

Сформульовані автором практичні рекомендації змістовні, детальні та мають практичне застосування в клінічній практиці.

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

За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, серед них 4 статті у фахових наукових виданнях рекомендованих МОН України (1 – одноосібно) та 1 стаття в іноземному журналі, 22 тези у матеріалах наукових міжнародних конгресів та науково-практичних конференціях, 1 авторське свідоцтво «Анкета-опитувальник у двох частинах для оцінки стану кісткової тканини та діагностики стабільної стенокардії у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням».

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

### **Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації**

Автореферат дисертаційної роботи Іванової К. В. повністю відповідає змісту дисертації, відбиває її основні положення. Автореферат відповідає вимогам, що ставляться МОН України до авторефератів дисертації на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук.

Таким чином, дисертаційна робота та автореферат дисертації Іванової Катерини Володимирівни за змістом, логікою побудови основних композиційних частин, а також за оформленням відповідає вимогам ДАК України, викладеним в «Основних вимогах дисертації і авторефератах дисертацій».

**Відповідність дисертації спеціальності і галузі науки, за якими вона  
представлена до захисту**

Дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 - внутрішні хвороби.

**Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи**

Зауважень принципового характеру щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. В порядку дискусії хотілося би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Яка специфічність і чутливість ФРФ-21, як маркера, який обумовлює прогресування та відображає остеопенічний стан хворих ІХС в поєднанні з ожирінням за даними Вашого дослідження та за даними літератури?
2. Чи отримано у Вашому дослідженні зв'язок змін ФРФ-21 з віком? Якщо так, то які особливості виявлені і як Ви їх можете пояснити?
3. З якою частотою, на Вашу думку, потрібно проводити моніторингування стану остепенічних змін у хворих на ІХС в поєднанні з ожирінням для оцінки ризику та прогнозу щодо впливу на перебіг поєднаної патології?

**ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Іванової Катерини Володимирівни на тему «Роль фактора росту фібробластів 21 в регуляції метаболізму кісткової тканини та вуглеводного гомеостазу у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням», 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 клінічне та діагностичне значення фактора росту фібробластів 21 у хворих на ІХС на тлі ожиріння, а також можливість його використання у моделі прогнозу прогресування остеопенічних станів.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення. Вважаю, що дисертаційна робота Іванової Катерини Володимирівни на тему «Роль фактора росту фібробластів 21 в регуляції метаболізму кісткової тканини та вуглеводного гомеостазу у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, відповідає вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановами кабінету міністрів України від 24.07.2013р. № 567 та від 19.08.2015р. № 656, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,

заступник директора з наукової роботи,

завідувач відділу вивчення процесів

старіння і профілактики

метаболічно-асоційованих захворювань,

Державної установи «Національний інститут

терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,

доктор медичних наук, професор

*О.В. Колеснікова*  
О.В. Колеснікова  
Відділ кадрів  
№04520468  
“НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”  
ВІРНО  
Посада *Нар. Рк*  
Підп. *Мед. М. Курнієнко*  
“05” 01 20 24

