

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, доктора медичних наук, професора Ю.М. Казакова на дисертаційну роботу Борзової-Коссе Соф'ї Ігорівни «Роль тромбоспондину-2 і остеопонтину в ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда і ожиріння», 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.** На сьогоднішній день гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається лідером серед причин смерті від серцево-судинних захворювань в світі і Україні. Одним з факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), асоційованих з ризиком виникнення ГІМ, є ожиріння.

Розвиток ГІМ викликає низку структурних, геометричних та функціональних змін структури серця у вигляді формування, в більшості випадків, найбільш несприятливого ексцентричного типу ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). В свою чергу це ініціює гемодинамічні порушення, що призводить до виникнення та прогресування серцевої недостатності й значно погіршує подальший прогноз для хворого.

Існує тісний взаємозв'язок ожиріння з розвитком серцево-судинних захворювань. Ожиріння, а саме його абдомінальний тип, надає незалежний ефект щодо серцево-судинної системи, що пов'язано зі здатністю жирової тканини експресувати активні сполуки пептидної і непептидної природи, які відіграють важливу роль в гемокинезі серцево-судинної системи. Пошкодження міокарда, пов'язане з ендокринними і запальними ефектами жирової тканини, може бути однією з патогенетичних ланок, за рахунок яких ожиріння призводить до формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ.

Велика роль в організації структури позаклітинного матриксу міокарда та його реорганізації при ГІМ та формуванні типу ремоделювання в постінфарктний період належить так званим матрично-клітинним протеїнам, які приймають участь у формуванні позаклітинного матриксу міокарда, до яких належать остеопонтин та тромбоспондин-2. Одним з важливих факторів формування постінфарктного ремоделювання міокарда є остеопонтин, який вважається сполучною ланкою між прозапальною активацією і порушенням релаксаційної здатності міокарда, що відіграє важливу роль у формуванні та прогресуванні серцевої недостатності. Тромбоспондин-2 приймає участь в формуванні колагенового матриксу, впливаючи на функцію фібробластів, і забезпечуючи ефективне збереження пасивно-еластичних якостей стінки міокарда.

Багато питань пов'язаних з впливом остеопонтину і тромбоспондину-2 на процеси ремоделювання міокарда саме при ГІМ у сполученні з ожирінням потребують подальшого вивчення.

**Оцінка змісту і оформлення роботи.** Дисертація побудована за класичним принципом, викладена на 143 сторінках друкованого тексту складається зі вступу, огляду літератури, методи досліджень, загальної клінічної характеристики хворих, 7 розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури (131 найменування, з яких 102 латиницею). Робота ілюстрована 23 таблицями та 17 рисунками.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

Літературний огляд, який складається з 3 підрозділів, сприймається як єдиний узагальнюючий результат. Авторка проводить аналіз літературних джерел, що дозволяє їй виявити основні закономірності процесів ремоделювання міокарду при ГІМ, впливу на них супутнього ожиріння, ролі в цих процесах остеопонтину та тромбосондину-2 та можливості

медикаментозної корекції прогресування дисфункції міокарду ЛШ при коморбідності ГІМ та ожиріння.

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 3-7) дисертанткою, на фактичному матеріалі переконливо доведено, що у хворих на ГІМ з супутнім ожирінням має місце підвищення рівнів остеопонтину та тромбоспондину-2 порівняно з хворими без ожиріння; відзначена можливість використання тромбоспондину-2 у моделі прогнозу розвитку Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегменту ST при наявності ожиріння та визначена предикторна інформативність остеопонтину щодо розвитку дилатації лівих порожнин серця та зниження ФВ < 40 % протягом 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда, а також проаналізовано більш позитивний терапевтичний ефект комбінації зофіноприлу зі спіронолактоном у порівнянні з комбінацією «еналаприл+спіронолактон» в лікуванні цієї когорти хворих.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» авторка 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 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 гострий та віддалений періоди після перенесеного інфаркту міокарда.

Таким чином, дисертація Борзової-Коссе С.І. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання

напрямку оптимізації діагностики й лікування хворих на ГІМ із супутнім ожирінням, що є суттєвим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримані нові дані щодо оцінки рівня тромбоспондину-2 як індикатора трансмуралізації інфаркту міокарду у хворих з гострим коронарним синдромом, що супроводжується елевацією сегмента ST, за наявності супутнього ожиріння.

Доведено роль остеопонтину як предиктора розвитку несприятливого типу постінфарктного ремоделювання у хворих з гострим інфарктом міокарду та ожирінням.

Обґрунтовано можливість індивідуалізації тактики ведення хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням абдомінального типу.

Доведено, що гіперактивність остеопонтину та тромбоспондину-2 у хворих з гострим інфарктом міокарду взаємозчеплені з ступенем ожиріння та об'ємом адипоцитарної тканини абдомінального регіону.

Встановлено, що гіперостеопонтинемія обумовлює зростання міокардіально-артеріальної ригідності та дилатації лівого шлуночка за умов збільшення об'єму талії більше медіани.

**Практичне значення.** Розроблений спосіб прогнозування трансмуралізації інфаркту міокарда у хворих з ожирінням дає змогу прогнозувати розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда при рівні тромбоспондину-2 більше 40,41 нг/мл та може використовуватись закладами охорони здоров'я як діагностичний критерій.

Впроваджений в практику спосіб прогнозування несприятливого типу ремоделювання міокарда у віддаленому постінфарктному періоді, що базується на визначенні концентрації остеопонтину сироватки, зростання якого більш 89,6 нг/мл дозволяє виділити когорту хворих з високим ризиком розвитку дилатації лівого шлуночка з низькою контрактильністю міокарду.

Використання лікарями-терапевтами, кардіологами у складі моделі рівнів лейкоцитів крові та сироваткового рівня тромбоспондину-2 сприяє оптимізації прогнозу розвитку інфаркту міокарда з зубцем Q у хворих з гострим

коронарним синдромом, що супроводжується елевацією сегменту ST, за наявності ожиріння.

Впровадження результатів дослідження обґрунтувало можливість індивідуалізації тактики ведення хворих з гострим інфарктом міокарду та ожирінням.

**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 Борзової-Коссе С.І. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела обстеження 105 хворих на ГІМ, серед яких було 73 хворих з супутнім ожирінням. Також дизайн дослідження передбачав розподілення основної групи на підгрупи з метою вивчення ефективності різних представників класу інгібіторів АПФ у відношенні впливу на стан структурно-функціональні параметрів міокарду.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його авторка, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення остеопонтину та тромбоспондину-2 методом імуноферментного аналізу, оцінку ліпідного спектру; ехокардіографічне дослідження усіх хворих, яких було включено до дослідження.

Статистична обробка даних здійснювалась за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Розрахунки математичної моделі виконано за допомогою модуля LogisticRegression з пакета прикладних програм Statisticafor Windows 5.5.

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 діагностують і лікують хворих з комор бідністю ГІМ та ожиріння.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.** За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, з них 5 статей у фахових виданнях України, з них 1 – одноосібно, 4 – в співавторстві, 1 стаття у виданнях іноземних держав, 9 тез у матеріалах наукових конгресів. Результати роботи доповідались на міжнародних та національних конгресах і конференціях.

Розроблено та затверджено 2 патенти України на корисну модель, 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. Які відмінності у кореляційних зв'язках між концентраціями тромбоспондина-2, остеопонтину і наявністю чи відсутністю ожиріння, структурним ремоделюванням лівого шлуночка серця у хворих на гострий інфаркт міокарда ви спостерігали, як ви можете їх пояснити.

2. Чи можна вважати на основі отриманих вами даних, що прогресування ожиріння стає додатковим чинником підвищеної секреції остеопонтину, ремоделювання лівого шлуночку серця у хворих на гострий інфаркт міокарда і як воно реалізує свій несприятливий прогноз.

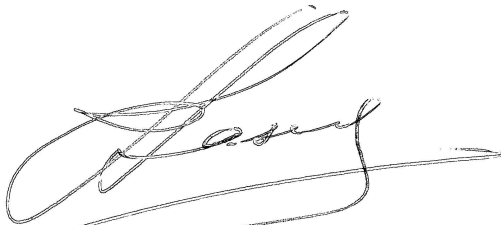
## **Заклучення.**

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

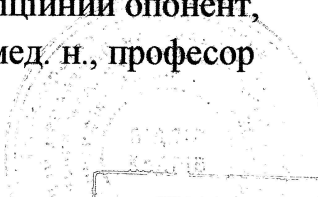
Дисертація Борзової-Коссе С.І. «Роль тромбоспондину-2 і остеопонтину в ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда і ожиріння», виконана під керівництвом д.мед.н., професора П.Г.Кравчуна, є закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують для внутрішньої медицини конкретне завдання – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на гострий коронарний синдром у поєднанні з ожирінням на підставі дослідження патогенетичної ролі тромбоспондину-2 та остеопонтину у розвитку структурно-функціональних змін лівого шлуночка, та аналіз їх прогностичної цінності.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Борзової-Коссе С.І. «Роль тромбоспондину-2 і остеопонтину в ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда і ожиріння» відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,  
д. мед. н., професор



Ю. М. Казаков



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ  
Начальник відділу кадрів  
З. П. Бойко

