

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук Юзвенко Тетяни Юріївни на дисертаційну роботу Чекаліної Наталії Ігорівни «Ішемічна хвороба серця: клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики і лікування в умовах аутоімунного запалення», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) вже багато років поспіль займає перше місце серед причин смертності населення у світі. В Україні за останнє десятиріччя захворюваність на ІХС подвоїлася. ІХС у складі серцево-судинних захворювань призводить до інвалідності у 35,1 % дорослого населення та у 37,4 % осіб працездатного віку.

Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) посідає перше місце серед ендокринних захворювань і трапляється у 8% дорослого населення нашої планети. Значна питома вага належить аутоімунній тиреопатії, основною з яких є аутоімунний тиреоїдит (АІТ), поширеність якого у перерахунку на 100 тис. населення за останні 10 років зросла на 82 %.

Новітні дослідження визначили провідні патогенетичні механізми розвитку та прогресування зазначеної патології, найбільш визначним серед яких є хронічне системне запалення (ХСЗ). Прозапальні цитокіни зумовлюють ураження тиреоїдної паренхіми при АІТ, призводять до пошкодження ендотелію судин, беруть участь у процесі формування та дестабілізації атеросклеротичної бляшки при атеросклерозі (АС), що є морфологічною основою ІХС. Частота сполучення ІХС та АІТ, негативна статистика щодо захворюваності на зазначену патологію, незважаючи на лікувальні та профілактичні заходи, зумовлюють високу актуальність досліджень у цьому напрямку.

Таким чином, вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу ІХС в умовах аутоімунного запалення щитоподібної залози, з метою пошуку ефективних лікувальних засобів корекції, є вирішенням важливого завдання,

спрямованого на покращення якості та подовження тривалості життя населення, має високу актуальність і вагоме наукове й клінічне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Роль запалення у патогенезі коронарогенних і некоронарогенних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії», 2007-2012 рр. (№ державної реєстрації 0107U004808) та науково-дослідних робіт НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF- κ B опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет II типу», 2011-2013 рр. (№ державної реєстрації 0111U001774), та «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням», 2014-2016 рр. (№ державної реєстрації 0114U000784). Здобувачем проведено аналіз наукових літературних джерел, патентно-інформаційний пошук. Здобувач брала участь у відборі тематичних хворих, функціональному та інструментальному обстеженні хворих напередодні та в динаміці лікування, написанні наукових праць, основних розділів науково-дослідної роботи та впровадженні результатів дослідження у лікувальну роботу закладів охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях. Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації базується на достатньому обсязі клінічного матеріалу. Дисертантом обстежено 340 осіб з використанням стандартних методів дослідження, які відповідають поставленим завданням. Пацієнти були розподілені на групи з метою вивчення ефективності лікувальних схем з

додаванням ресвератролу та кверцетину. Обсяг обстежень відповідає поставленим завданням і включає високоінформативні сучасні наукові методики (імуноферментний аналіз, метод проточної цитофлуориметрії, метод полімеразної ланцюгової реакції, Холтерівське моніторування ЕКГ, ехокардіографія з доплерографією). Застосовано сучасні статистичні методи, що відповідають вимогам до наукових досліджень та дозволяють отримати високу достовірність результатів. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації цілком обґрунтовані змістом дисертаційної роботи, відповідають меті і завданням.

Наукова новизна одержаних результатів. Визначено, що у хворих на ІХС у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом у стадії еутиреозу рівень хронічного системного запалення є вищим, ніж у хворих лише на ІХС, що виявляється за вмістом у крові фактору некрозу пухлини α .

Визначено уперше, що підвищення кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок $CD32^+CD40^+$ у хворих на ІХС вірогідно більше за умов впливу на її перебіг аутоімунного запалення.

Встановлені незалежні предиктори розвитку ішемії міокарду та порушення центральної гемодинаміки при ІХС та ІХС на тлі АІТ – інтерлейкін 1β , фібриноген, фактор некрозу пухлини α – доводять роль запалення у порушенні структурно-функціонального стану серця.

Встановлено механізми протизапальної дії ресвератролу та кверцетину в умовах ІХС, зокрема, блокада фактору транскрипції NF- κ B, що опосередковує зниження рівнів прозапальних цитокінів та циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок з маркерами запальної активації ендотелію.

Обґрунтовано й запропоновано концепцію кардіопротекції шляхом контролю над рівнем хронічного системного запалення за допомогою поліфенолів. Визначено перевагу ресвератролу над кверцетином відносно впливу на показники центральної гемодинаміки й ішемії міокарду.

Визначено ефективність ресвератролу відносно корекції ішемії міокарду, електричної нестабільності серця, порушення центральної гемодинаміки –

переважно, діастолічної функції лівого шлуночку — у хворих на ІХС на тлі аутоімунного тиреоїдиту.

Практичне значення. Розроблений спосіб визначення запальної активації ендотелію за кількістю циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ дозволяє підвищити рівень ранньої діагностики пошкодження судин у хворих на ІХС та в умовах впливу на її перебіг аутоімунного тиреоїдиту.

Використання запропонованих маркерів ураження судин, а саме — рівнів фактору некрозу пухлини α та інтерлейкіну 1 β у крові хворих на ІХС на тлі аутоімунного тиреоїдиту, дозволяє лікарям практичної медицини ефективно визначати ранні ознаки розвитку і прогресування атеросклерозу та ІХС.

Застосування визначення вмісту фібриногену у плазмі крові як предиктору ішемії міокарду та систолічної дисфункції лівого шлуночку, а також рівню у крові інтерлейкіну 1 β як предиктору порушення діастолічної функції лівого шлуночку, надає можливості раннього виявлення і прогнозування дестабілізації й прогресування ІХС в умовах її перебігу на тлі аутоімунного тиреоїдиту.

Практично вагомим є розроблені автором способи корекції активності хронічного системного запалення при ІХС за допомогою кверцетину та ресвератролу, які дозволяють вдосконалити лікувальні підходи при ІХС в умовах аутоімунного запалення, що забезпечує підвищення якості життя хворих.

Запровадження способу корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою ресвератролу у хворих на ІХС та в умовах поєднання з аутоімунним тиреоїдитом дозволяє досягти зменшення сумарної ішемії міокарда, покращення стану центральної гемодинаміки, що обумовлює вдосконалення терапевтичних підходів та профілактики ураження судин при АС та ІХС в умовах аутоімунного запалення.

Оцінка змісту і оформлення роботи. Дисертація викладена українською мовою, має загальноприйнятну побудову, представлена на 354 сторінках

друкованого тексту, містить вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Роботу проілюстровано 45 таблицями, 31 рисунком.

У **вступі** обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету і завдання, які відображають головні напрямки роботи, обґрунтовано наукову новизну, практичне значення дослідження. Зазначено особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження та їхнє впровадження у практику охорони здоров'я та навчальний процес.

В **огляді літератури** змістовно викладені сучасні уявлення про етіологію та патогенез ІХС, роль системного запалення у розвитку та прогресуванні судинного пошкодження, обґрунтовано вплив аутоімунного запалення на формування атеросклеротичного ураження судин, представлені сучасні етіопатогенетичні аспекти АІТ. Наведені дані про можливості медикаментозної корекції ІХС з урахуванням ролі ХСЗ, зазначені результати клінічних досліджень та метааналізів щодо застосування лікарських засобів з протизапальною активністю при АС та ІХС. Обґрунтовано доцільність використання поліфенолів при ІХС та в умовах впливу на її перебіг АІТ з огляду на виявлені у них протизапальні властивості та інші біологічні ефекти. Наприкінці кожного підрозділу автором висвітлюються відкриті питання з проблеми, яка досліджується.

У **розділі 2** «Матеріали і методи дослідження» наведено клініко-демографічну характеристику хворих, що були залучені до дослідження, представлено дизайн дослідження, змістовно описані методики виконання використаних у роботі лабораторних та інструментальних досліджень. Обрані методи досліджень відповідають стандартам доказової медицини, є сучасними і ефективними щодо виконання поставлених у роботі завдань.

Розділи 3-5 містять результати власних досліджень й присвячені вивченню показників ХСЗ, запальної активації та пошкодження ендотелію, стану центральної гемодинаміки, показників електричної нестабільності та

ішемії міокарду у хворих на ІХС та в умовах впливу на її перебіг АІТ. Автор наводить аналіз взаємозв'язків показників системного запалення, ліпідного спектру крові, центральної гемодинаміки, ішемії, електричної нестабільності міокарду та тиреоїдної функції у хворих на ІХС та в умовах впливу на її перебіг АІТ. На основі виявлених зв'язків автор наводить розраховані ним предиктори порушення центральної гемодинаміки та розвитку та прогресування ішемії міокарду, що дозволяє обґрунтувати провідну роль ХСЗ у патогенезі АС, ІХС та АІТ. Автор наводить дані застосування ресвератролу та кверцетину у комплексній терапії ІХС, висвітлює особливості та переваги впливу зазначених засобів на різних рівнях біологічної організації – від молекулярного до організму. Змістовно відображає динаміку біохімічних, імунологічних, функціональних показників, проводить зіставлення ефективності застосування ресвератролу та кверцетину при ІХС. За результатами застосування ресвератролу при ІХС в умовах її перебігу на тлі АІТ, автор зазначає ефекти ресвератролу в умовах зазначеної патології щодо ХСЗ, стану ендотелію судин, функціонального стану серця та щитоподібної залози. Здобувач визначає центральну роль інгібітору каппа В у формуванні прозапальних механізмів судинного та тиреоїдного ураження та демонструє ефективність застосування ресвератролу при ІХС в умовах аутоімунного запалення.

Розділ 6: «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», містить детальне обґрунтування отриманих у роботі даних, що базується на глибокому аналізі великого обсягу наукових літературних джерел та зіставленні отриманих результатів з даними інших дослідників. Автор доповнює аналітичні дані побудованими ним схемами взаємодії компонентів патогенетичного процесу, що сприяє гарному сприйняттю викладеного матеріалу й демонструє провідну роль хронічного системного запалення у розвитку і прогресуванні ІХС в умовах впливу на її перебіг аутоімунного тиреоїдиту.

Висновки написані змістовно, відображають основні наукові здобутки дисертаційної роботи, відповідають поставленим завданням.

Додаток А містить список публікацій здобувача за темою дисертації.

Додаток Б містить відомості про апробацію результатів дисертації.

У роботі використано 650 наукових літературних джерел, серед яких 183 кирилицею та 467 латиницею.

Дисертація написана українською мовою, грамотно, витримана стилістично. Таблиці, рисунки, схеми та графіки доречно доповнюють текстовий матеріал, що дозволяє оптимізувати сприйняття матеріалу.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна. Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертаційної роботи Чекаліної Н.І. ґрунтуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу. У дослідженні взяли участь 340 осіб, які були розподілені на групи з метою вивчення ефективності лікувальних підходів з додаванням ресвератролу та кверцетину. Застосовані у роботі сучасні наукові методи – імуноферментного аналізу, проточної цитофлуометрії, полімеразної ланцюгової реакції, еходопплерографії, добового моніторингу електрокардіограми – дозволяють у повній мірі виконати поставлені завдання. Методи статистичного аналізу підібрані логічно, є сучасними, відповідають вимогам до наукових досліджень й обумовлюють високу достовірність результатів.

Усе це доводить, що дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні, її наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані й достовірні. Практичні рекомендації науково аргументовані, логічно пов'язані зі змістом дисертації і є корисними для оптимізації діагностичних та лікувальних підходів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. Основні положення дисертації наведені у 53 наукових працях, у числі яких 24 статті (10 одноосібно), з них 13 – у фахових виданнях України та 11 – у виданнях іноземних держав, 7 патентів України на корисну модель, 22 тези у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій. Наукові роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

Автореферат за змістом і структурою цілком відповідає дисертаційній роботі. Зауважень до автореферату немає.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.
Принципових зауважень до дисертаційної роботи не виникло. Є окремі граматичні та стилістичні помилки, незначні зауваження щодо оформлення. Проте, зазначені зауваження не знижують науково-практичної значущості дисертації і не знижують загальної позитивної оцінки роботи.

В порядку дискусії доцільно поставити дисертанту наступні запитання:

1. Який, на Ваш погляд, вплив має аутоімунний тиреоїдит в стадії еутиреозу на перебіг ІХС?

2. Що лежить в основі підвищення швидкостей кровотоку в артеріях щитоподібної залози у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом в стані еутиреозу, чи пов'язано це зі станом периферичних артерій, зокрема, стенозуючим атеросклерозом?

3. Який механізм дії ресвератролу може лежати в основі його позитивного впливу у хворих на ІХС на тлі АІТ? Чи відповідають отримані Вами результати даним інших дослідників?

4. Які методи статистичної обробки дозволили Вам визначити незалежні предиктори порушення гемодинаміки у досліджуваних хворих?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Чекаліної Наталії Ігорівни «Ішемічна хвороба серця: клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики та лікування в умовах аутоімунного запалення», представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке виконано на високому науково-методичному рівні й вирішує важливе завдання сучасної кардіології – удосконалення діагностики ішемічної хвороби серця в умовах її перебігу на тлі аутоімунного тиреоїдиту та розширення можливостей лікувальних заходів шляхом додавання до стандартної терапії ресвератролу та кверцетину на підставі результатів

вивчення впливу хронічного системного запалення на структурно-функціональний стан серця.

За актуальністю, науково-методичним рівнем, науковою новизною, об'ємом досліджень, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів та практичним значенням, дисертаційна робота Чекаліної Н.І. «Ішемічна хвороба серця: клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики та лікування в умовах аутоімунного запалення» відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

**Офіційний опонент,
завідувач відділу профілактики, лікування цукрового
діабету та його ускладнень Українського науково-
практичного центру ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, доктор медичних наук,
старший науковий співробітник**

Т.Ю. Юзвенко

*Лідиса Юзвенко Т.Ю. Завідувач
інспектор з кадрів*

