

## ВІДГУК

*офіційного опонента, завідувача відділом профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої Національної академії медичних наук України» д. мед. н., професора Копиці Миколи Павловича на дисертаційну роботу асистента кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України Мартовицького Дмитра Володимировича «Ендостатин та інсуліноподібний фактор росту-I в реалізації ангіогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням в динаміці лікування», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.023 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».*

### **Актуальність теми дисертаційної роботи.**

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є одним з основних і грізних проявів серцево-судинних захворювань і вносить вагомий внесок в смертність населення в усьому світі. Основним фактором, що визначає несприятливий результат інфаркту міокарда, є ступінь незворотного пошкодження кардіоміоцитів

Не зважаючи на успіхи в лікуванні цього ускладнення ішемічної хвороби серця дуже часто прогноз залишається несприятливим, особливо при наявності коморбідності. Серед супутньої патології у більшості осіб сучасної популяції слід відзначити ожиріння, яке за оцінками експертів ВООЗ визнано неінфекційною "епідемією ХХІ століття" і відноситься до числа п'яти основних факторів ризику смертності людей.

В останні роки предметом наукової зацікавленості в галузі кардіології

стало вивчення нових біомаркерів, які можуть бути корисними інструментами ранньої діагностики захворювання, прогнозування ускладнень, відновленню пошкоджених тканин, стратифікації ризику пацієнтів, моніторингу ефективності фармакотерапії. В якості таких маркерів привертають увагу субстанції, які відтворюють процеси ангіогенезу, що є новим напрямком вивчення механізму відновлювального процесу в кардіології та росту пухлин в онкології.

Серед таких маркерів ангіогенезу, що були об'єктом вивчення як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях, слід зазначити інсуліноподібний фактор росту-I (ІФР-I) та ендостатин. Встановлено, що інсуліноподібний фактор росту-I сприяє стимуляції неоангіогенезу і вазодилатації. Структурні особливості ендостатину визначають його участь у багатьох процесах, що мають місце в системі ангіогенезу. Разом з тим, на сучасному етапі біологічні і патофізіологічні ефекти ІФР-I та ендостатину в організмі людини остаточно не з'ясовані і вищезазначена проблематика залишається предметом наукових дискусій.

На підставі вищезазначеного тема дисертаційної роботи Мартовицького Д. В., що присвячена вивченню ролі дисбалансу маркерів ангіогенезу у розвитку несприятливого перебігу перебігу гострого інфаркту міокарда, стратифікації ризику виникнення повторних кардіоваскулярних подій, підвищенню ефективності лікування хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням є актуальною і перспективною.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця в умовах полі-



морбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017-2019 рр.).

**Оцінка змісту і оформлення роботи.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який налічує 149 джерел, з яких 7 кирилицею та 142 латиницею. Дисертації ілюстровано 21 таблицею та 12 рисунками.

У вступі дисертант чітко обґрунтовує необхідність проведення даного дослідження, конкретно формулює мету і завдання, визначає їх практичну спрямованість.

У літературному огляді виявлені основні закономірності змін стандартного маркера пошкодження міокарда тропоніну I та маркерів ангиогенезу ІФР-I і ендостатину у пацієнтів при гострому інфаркті міокарда з ожирінням, а також обґрунтовується необхідність використання у складі стандартної терапії інгібітора АПФ зофеноприлу.

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 3-8) дисертантом, на фактичному матеріалі переконливо доведено, що у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім ожирінням має місце значне підвищення рівня ІФР-I, та зниження рівня ендостатину порівняно з хворими без ожиріння; відзначена можливість їх використання у моделі прогнозу розвитку серцево-судинних ускладнень.

Дуже цінним надбанням роботи є включення до дослідження результатів коронарорентрикулографії, оцінка тяжкості ураження коронарних артерій залежно від наявності чи відсутності коморбідного ожиріння на основі шкали SyntaxScore. Дисертантом проведена комплексна оцінка клінічної картини, гемодинамічних параметрів, показників ліпідного

профілю, рівня досліджуваних сучасних біомаркерів тропоніну I, ІФР-I та ендостатину залежно від ступеня стенозу коронарних артерій. Проведений поглиблений аналіз даних показників дозволив розробити прогностичну модель несприятливого перебігу інфаркта міокарда.

Теоретичний науковий матеріал доповнено виписками із історії хвороб хворих, що значно підвищує практичну спрямованість дисертаційної роботи.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» автор 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.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Автором вперше в вітчизняній практиці проведено вивчення ролі нових маркерів ангіогенезу ІФР-I та ендостатину в клінічному перебігу гострого ІМ та в післяінфарктному періоді.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією тропоніну I та рівнем сироваткового ІФР-I в гострому періоді ІМ, що опосередковано свідчить про компенсаторну активацію ангіогенезу з метою зменшення зони його ураження та покращення процесів загоєння.

Дуже важливими науковими результатами слід вважати встановлення зниження рівня ІФР-I у хворих з гострою серцевою недостатністю, що надає можливість розглядати цей показник як предиктор розвитку ускладнень в динаміці спостереження за хворими ГІМ.

В роботі встановлено кардіопротекторний ефект зофеноприлу у пацієнтів ГІМ з ожирінням залежно від рівнів ІФР-I та ендостатину.

Наукова новизна підтверджена 2 патентами України на корисну модель.



### **Практичне значення роботи**

Аналіз результатів дослідження підтверджує необхідність більш широкого використання в клінічній практиці ІАПФ зофеноприлу при гострому інфаркті міокарда внаслідок його позитивного ефекту на показники кардіогемодинаміки та покращення клінічного перебігу захворювання.

Розроблений дисертантом спосіб прогнозування гострої серцевої недостатності у хворих на ГІМ з ожирінням за допомогою визначення рівня ІФР-I може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я.

Впроваджений в практику спосіб прогнозування розвитку повторної кардіоваскулярної події протягом 6-місячного терміну після перенесеного ГІМ за допомогою визначення рівню ендостатину. Встановлено, що зростання рівня ендостатину більше ніж 165,41 пмоль/л супроводжується розвитком повторних кардіоваскулярних подій у вигляді нестабільної стенокардії та/або ГІМ.

Результати дослідження впроваджені в роботу інфарктного відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ДУ «Науково-дослідний інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України», кардіологічного відділення КЗОЗ «Львівська обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділення КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний Центр» м. Івано-Франківськ, КЗОЗ «Вінницька обласна клінічна лікарня» м. Вінниця, що підтверджено актами впровадження.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх вкладу в опублікованих працях.**

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної

роботи Мартовицького Д.В. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. Дисертант провів обстеження 105 хворих на гострий інфаркт міокарда, серед яких було 60 пацієнтів із супутнім ожирінням.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його автор, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використовував низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення ІФР-I та ендостатину методом імуноферментного аналізу, оцінку ліпідного спектру, ехокардіографічне обстеження всіх хворих, яких було включено до дослідження.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасних вимог із використанням методів кореляційного та регресійного аналізу та використанням комп'ютерної програми «Statistica 10,0» (StaSoft Inc, США).

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, а її положення у достатньому ступені обґрунтовані та достовірні.

За темою дисертації опубліковано 21 наукову працю, з них 5 статей у наукових виданнях, рекомендованих МОН України (1 - у моноавторстві), серед яких 2 статті в іноземних журналах, у тому числі 2 статті у виданні, що увійшло до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 патенти України на корисну модель, 14 тез у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій, міжнародних конференцій і симпозіумів. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

**Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.** Принципових і суттєвих зауважень до роботи не виникло, всі розділи було оцінено позитивно. Є окремі зауваження щодо оформлення результатів дослідження, зустрічаються стилістичні помилки, повтори. Проте, зроблені зауваження не



знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного та науково-практичного значення.

Також хочеться поставити ряд запитань, які мають наукове значення та можуть стати напрямком подальшої роботи з даної проблематики:

1. На які ланки патогенезу гострого ІМ впливає ІФР-I та які наслідки цього впливу в гострий та віддалений періоди захворювання?

2. Чому для оцінки ризику розвитку повторного інфаркту міокарда у хворих на ожиріння було обрано саме 6-місячний період спостереження, і як ви можете пояснити участь ендостатину у дестабіляції ІХС?

## ВИСНОВОК

Дисертація Мартовицького Д.В. «Ендостатин та інсуліноподібний фактор росту-I в реалізації ангиогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням в динаміці лікування», виконана під керівництвом д.мед.н., проф. О.М. Шелеста, є закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обгрунтовані результати, які розв'язують конкретне завдання внутрішньої медицини - оптимізацію діагностики та лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та супутнім ожирінням на підставі оцінки маркерів ангиогенезу – інсуліноподібного фактору росту-I та ендостатину, та їх прогностичне значення у розвитку ускладнень гострого інфаркта міокарда. За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота «Ендостатин та інсуліноподібний фактор росту-I в реалізації ангиогенезу у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім ожирінням в динаміці лікування» відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), та 12 відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від

06.03.2019 № 167, а її автор – Мартовицький Дмитро Володимирович  
заслугує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент,  
завідувач відділом профілактики  
та лікування невідкладних станів  
ДУ «Національний інститут терапії  
імені Л.Т.Малої Національної академії  
медичних наук України»  
д. мед. н., професор



*Копія*

М.П. Копиця

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ  
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

**ВІРНО**

Посада *ст. ісп. з кадрів*  
Підпис *Мед. Відділ А.В.*  
" " 20 р.