

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки
кафедри загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх
хвороб Харківського національного медичного університету**

Л.М.Пасієшвілі на дисертаційну роботу Ніколенко Олени Євгенівни
«Роль основного фактора росту фібробластів в регуляції обміну сполучної
тканини у хворих на пролапс мітрального клапану з цукровим діабетом І
типу», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби

Актуальність теми. За останні десять років відмічається суттєве зростання поширеності пролапсу мітрального клапану (ПМК), який є основним представником кардіодисплазій у молодому віці. З моменту застосування ехокардіографічних методів діагностики відмічається десятикратний зріст виявлення пролапсу мітрального клапану, з яким кореспондує частота синкопальних станів, фатальних аритмій кардіохірургічних втручань з приводу мітральної недостатності.

В основі морфо-функціональних змін при ПМК лежать порушення основних ланок обміну сполучної тканини (СТ) – метаболізму колагену та основної речовини позаклітинного матриксу. Чутливими біомаркерами щодо патологічних процесів фіброгенезу є вільний та пептиднозв'язаний оксипролін та сульфатовані глікозаміноглікани (ГАГ).

Дослідженнями останнього часу встановлено, що дисметаболічні процеси СТ та порушення вуглеводного обміну часто знаходяться у взаємозв'язку та мають синтопічий вплив на розвиток та перебіг поєднаної патології ПМК та цукрового діабету (ЦД), що призводить до більшого ризику ускладнень, лімітує можливість ефективного контролю за перебігом патологічного процесу. Наявність діабету підсилює розвиток дегенеративних змін мітрального клапану та сполучнотканинного матриксу міокарду, бо основними причинами ускладненого перебігу ПМК є міксоматозна дегенерація мітрального клапану та ремоделювання оточуючого сполучнотканинного матриксу міокарду. Останнім часом

значна увага приділяється факторам росту фібробластів, кардіотропним з яких є основний фактор росту фібробластів (FGF-2), однак його вплив на метаболізм позаклітинного матриксу вивчено недостатньо, а роботи присвячені дослідженню FGF-2 при поєднанні ПМК з ЦД I типу практично відсутні.

Основною ціллю представленої роботи є покращення діагностики та розробка прогностичної моделі ускладненого перебігу ПМК у поєднанні з ЦД I типу шляхом уточнення ланок патогенезу дисплазії сполучної тканини клапанного апарату серця на підставі дослідження рівня регуляторного FGF-2, показників обміну сполучної тканини, ехокардіографічних показників внутрішньо-серцевої гемодинаміки серед осіб молодого віку.

Таким чином, без сумніву актуальними є клінічна та прогностична значимість біомаркерів обміну сполучної тканини, зокрема, регуляторів фібрилогенезу, а також значущість та інформативність ЕхоКГ-показників щодо ранньої діагностики структурно-функціональних порушень клапанного апарату серця та міокарду ще на досимптомному етапі деградації клапанного апарату серця при цукровому діабеті.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Матеріали дисертаційної роботи є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Вивчення клініко-патогенетичних механізмів розвитку недиференційованої дисплазії сполучної тканини у ремоделюванні еластично-тканинних структур організму людини» (номер державної реєстрації 0112U001027, строк 2012-2014 рр.) та «Ремоделювання еластично-тканинних структур при ранній діагностиці уражень серця при недиференційованої дисплазії сполучної тканини у молодих осіб з дисметаболічними зрушеннями» (№ держреєстрації 0116U002834, строк 2016 – 2020 рр.).

Оцінка змісту і оформлення роботи. Оформлення дисертаційної роботи виконано за класичним принципом, викладена на 163 сторінках

друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, методик досліджень, загальної клінічної характеристики хворих, 4 розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 20 таблицями та 20 рисунками.

Дисертація побудована згідно загальноприйнятому плану. У вступі чітко та детально обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх теоретична значимість та практична спрямованість.

Літературний огляд включає 4 підрозділи та сприймається як єдиний узагальнюючий результат. Авторка проводить аналіз та інтерпретацію літературних джерел, що дозволило їй виявити основні сучасні тенденції діагностики та прогнозу дисметаболізму позаклітинного матриксу, зокрема клапанного апарату серця та міокарду лівого шлуночка у хворих із поєднаним перебігом ПМК та ЦД.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертантка висвітлює наукові методики, використані в роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих.

У третьому розділі авторкою досліджено клініко-епідеміологічну ситуацію щодо дисплазії сполучної тканини та ПМК серед осіб молодого віку. Проведено оцінку відношення шансів щодо ПМК за умов наявності фенотипічних ознак дисплазії СТ, що має практичне значення.

У четвертому розділі наведено результати дослідження метаболізму позаклітинного матриксу, а саме, обміну колагену за показниками вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну та основної речовини СТ за показниками фракцій глікозаміногліканів при коморбідній патології.

П'ятий розділ дисертації відображує аналіз метаболізму СТ за рівнями основного фактору росту фібробластів FGF-2, як основного кардіотропного показника регуляції фібрилогенезу.

У шостому розділі демонструються структурно-функціональні параметри мітрального клапану та міокарду лівого шлуночка за

показниками ЕхоКГ при поєднаній патології; продемонстровано кореляцію показників FGF-2 з ранніми ознаками сполучнотканинної деградації мітрального клапану та структурно-функціональними змінами міокарду лівого шлуночка.

Аналіз та узагальнення власних результатів написані сучасною мовою, чітко, із зазначенням ступеню вірогідності кожного показника.

По завершенні кожного з розділів власних досліджень міститься перелік наукових публікацій автора, у яких відображені матеріали даного розділу.

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 одержаних результатів.

Вперше встановлено взаємозв'язок показників структурно-функціональних параметрів мітрального клапану та міокарду за рівнем FGF-2 у хворих з ПМК, ЦД 1 типу і пацієнтів з поєднанням цих патологій, а також з тривалістю діабету.

Встановлено роль, як діагностичних маркерів, показників обміну СТ та регулятора фібрилогенезу (FGF-2) в ускладненому перебізі коморбідної патології.

Проведено порівняльний аналіз популяційної розповсюдженості ПМК та дисплазії СТ серед студентської популяції.

Розроблено прогностичну модель, яка дозволила встановити інформативну значущість маркерів обміну СТ та ЕхоКГ–параметрів щодо несприятливого перебігу ПМК із супутнім ЦД 1 типу.

Практичне значення. Аналіз результатів дослідження дозволяє сімейному лікарю, терапевту, кардіологу підвищити ефективність ранньої діагностики проявів морфо-функціональних змін міокарду, точність

прогнозування ускладненого перебігу ПМК з супутнім ЦД 1 за допомогою запропонованої регресійної формули шляхом визначення Індексу відносної товщини стінки ЛШ $>40,0$ та рівня FGF-2, показників метаболізму СТ та ЕхоКГ-параметрів.

Впроваджено критерії виділення групи ризику щодо дегенеративних процесів сполучної тканини клапанного апарату серця та міокарду лівого шлуночка за умов проведення комплексної оцінки стану обміну колагену.

Запропоновано Індекс відношення суми рівнів II та III фракції ГАГ у горупі з коморбідною патологією до аналогічних показників у групі контролю, значення якого більше 1,46 є маркером міксоматозної дегенерації клапанного апарату серця.

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

Дисертаційна робота базується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі (обстежено 98 осіб). Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися у відповідності з сучасними класифікаціями. Методологічно наукова робота проведена коректно. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для отримання достовірних результатів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформулювала авторка, достовірно обґрунтовано базуються на результатах досліджень, застосуванні сучасних і інформативних методів обстеження хворих, лабораторних методів дослідження (імуноферментний аналіз для визначення рівня FGF2, визначення вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну та фракцій ГАГ у сироватці крові) та інструментальних методів, включно трансторакальне ехокардіографічне дослідження.

Результати статистичної обробки обумовили достовірність отриманих даних, на основі яких авторка обґрунтувала положення, висновки та практичні рекомендації.

Результати, які отримала дисертантка проаналізовані згідно з останніми даними фахової вітчизняної та зарубіжної літератури.

Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів. Робота написана грамотно, матеріал в дисертації викладений чітко і послідовно.

Результати роботи мають важливе клінічне значення і можуть бути використані як в науково-дослідній роботі, так і в лікувальній практиці.

Основні результати роботи викладені у наукових виданнях.

За темою дослідження опубліковано 13 робіт, в тому числі, 6 статей в наукових журналах, з яких 5 статей у регламентованих, як фахові видання України, з яких 1 самостійно; 1 стаття у міжнародному виданні; 7 публікацій в матеріалах та збірниках тез наукових конгресів.

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

Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформлення.

При ознайомленні з роботою слід зробити дисертантці наступні зауваження, а саме, у розділі 1.2 огляду літератури дуже розгорнуто висвітлено патобіологічні механізми метаболізму сполучної тканини при ускладненому перебігу ПМК; в підрозділі 3.4 власних даних висновки можна було б викласти більш компактно; таблиці 3.2 та 3.3 було б доцільно об'єднати.

Проте, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

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

1. Які на Вашу думку показники обміну колагену при ПМК поєднаному з ЦД I типу є більш інформативними і чим Ви це пояснюєте?

2. З якими біомаркерами метаболізму позаклітинного матриксу асоціюють ранні ознаки морфо-функціональних змін клапанного апарату серця та міокарду лівого шлуночка?

Заклучення.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Ніколенко О.Є. «Роль основного фактора росту фібробластів в регуляції обміну сполучної тканини у хворих на пролапс мітрального клапану з цукровим діабетом І типу», виконана під керівництвом д.мед.н., професора О.М. Коржа, є закінченим науковим дослідженням, в якому проведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової задачі щодо оптимізації та підвищення ефективності діагностики та прогнозування ускладненого перебігу ПМК у поєднанні з ЦД І типу серед осіб молодого віку.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертація Ніколенко О.Є. «Роль основного фактора росту фібробластів в регуляції обміну сполучної тканини у хворих на пролапс мітрального клапану з цукровим діабетом І типу» за своєю актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю повністю відповідає сучасним вимогам пунктів 9 та 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567, а її автор Ніколенко Олена Євгенівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидат медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,

Завідувачка кафедри загальної практики – сімейної медицини

та внутрішніх хвороб

Харківського національного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

