

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» Рудика Юрія Степановича, на дисертаційну роботу Ніколенко Олени Євгенівни на тему «Роль основного фактора росту фібробластів в регуляції обміну сполучної тканини у хворих на пролапс мітрального клапану з цукровим діабетом I типу», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби

Дисертаційна робота О.Є. Ніколенко, яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, присвячена одній з найважливіших проблем сучасної медицини, яка стосується підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування перебігу пролапсу мітрального клапану (ПМК) при цукровому діабеті (ЦД) 1 типу шляхом дослідження біомаркерів метаболізму сполучної тканини та Ехо-КГ проявів внутрішньосерцевих структурно-функціональних змін. встановлення їх інформативності щодо прогнозування несприятливого перебігу коморбідної патології.

Останнім часом значну увагу дослідників привертає популяційне зростання патології сполучнотканинного та вуглеводного метаболізму, яке набуває характеру епідемії та при їх поєднанні значно підвищує ризик ускладненого перебігу захворювань. Гіперглікемія, яка притаманна цукровому діабету, суттєво посилює гіпергідратацію та набряклість позаклітинного матриксу сполучної тканини (СТ), що супроводжується зростанням рівнів сульфатованих глікозаміногліканів, вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну, порушенням регуляції фібрилогенезу, сприяє розвитку

міксоматозної дегенерації губчастого шару стулок мітрального клапану (МК) та є предиктором несприятливого перебігу ПМК.

Не дивлячись на те, що дослідження ростових факторів поступово набувають поширеності, недостатньо вивчено роль фактору росту фібробластів FGF-2, який регулює кардіофібрилогенез, у формуванні патологічних змін СТ серця внаслідок дисметаболічних процесів.

Особливої актуальності набуває вивчення аспектів ранньої діагностики та прогнозу перебігу ПМК на тлі ЦД 1 типу шляхом вивчення рівня FGF-2, показників обміну сполучної тканини та їх впливу на структурно-функціональні порушення клапанного апарату та міокарду лівого шлуночка.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Ніколенко О.Є. ґрунтуються на достатньому об'ємі клінічних, інструментальних і лабораторних даних. Авторка провела обстеження 98 хворих, серед яких було 29 пацієнтів з ізольованим ПМК, 33 - з коморбідною патологією та 36 хворих на цукровий діабет 1 типу.

Для реалізації мети і завдань дослідження дисертантка поряд з традиційними загальноприйнятими методами обстеження використала низку сучасних високоінформативних методів. Лінійка специфічних методів наукових досліджень включала визначення рівня FGF-2 методом імуноферментного аналізу, оцінку показників сульфатованих ГАГ та їх фракцій, біомаркерів обміну колагену – вільний, пептиднозв'язаний оксипролін та їх співвідношення; ультразвукове дослідження кардіогемодинаміки та структур серця.

Статистичну обробку даних здійснено згідно підходів до медико-біологічних досліджень в рамках доказової медицини з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу.

Наведене вище дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Отримані результати дослідження мають суттєве значення для фахової роботи сімейних лікарів, терапевтів, кардіологів, ендокринологів, які повсякденно мають справу з хворими на ПМК та ЦД, діагностують і лікують поєднану патологію.

Наукова новизна результатів дослідження

Завдяки системному підходу до оцінки та інтерпретації результатів досліджень щодо ранньої діагностики та прогнозу перебігу ПМК на тлі ЦД 1 типу дисертанткою була визначена інформативність значень FGF-2 у співставленні з основними маркерами метаболізму позаклітинного матриксу СТ (фракцій глікозаміногліканів, вільного, пептиднозв'язаного оксипроліну та їх співвідношення) та показниками кардіогемодинаміки за Ехо-КГ даними.

Переконливо продемонстровано, що характер перебігу ПМК за умов коморбідності залежить від взаємозв'язку FGF-2 та структурно-функціональних параметрів МК з урахуванням тривалості ЦД.

Встановлено розповсюдженість кардіологічних ознак дисплазії сполучної тканини в студентській популяції та при ПМК.

Практичне значення отриманих результатів

При оцінці перебігу ПМК на тлі ЦД 1 типу рекомендовано визначати Індекс відносної товщини стінки лівого шлуночка та\або ступеню пролабування створок мітрального клапану та мітральної регургітації, визначати відношення вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну, значень II та III фракції глікозоаміногліканів.

Встановлено, що відношення вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну нижче 1,25 та пептиднозв'язаного оксипроліну на 50 % вище

показників контролю є скринінговим критерієм щодо сполучнотканинної деградації МК та його міокардіального оточення.

Встановлено інформативні критерії структурно-функціональних характеристик мітрального клапану та міокарду лівого шлуночка при ПМК поєданого з ЦД 1 типу щодо ранньої діагностики ускладненого перебігу коморбідної патології.

До стандартного, обов'язкового за протоколом клініко-лабораторного обстеження цієї категорії хворих рекомендовано долучити визначення рівня FGF-2 за наявності ознак порушення обміну колагену та основної речовини позаклітинного матриксу СТ.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах.

За результатами дисертації опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України (з них 1 одноосібно), 1 стаття у іноземному журналі та 7 тез у матеріалах конференцій.

Побудова і зміст дисертації

Загальний об'єм дисертації склав 163 сторінки машинописного тексту включно вступ, огляд літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Список використаної літератури вміщує 235 джерел, з них 204 латиницею. Робота проілюстрована 20 рисунками, 20 таблицями.

У вступі дисертаційної роботи авторка обґрунтовує актуальність та вибір напрямку дослідження, формулює мету та завдання роботи, презентує наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок, результати впровадження та апробації дослідження.

Огляд літератури складається з чотирьох підрозділів, що містять аналіз літературних джерел з висвітленням провідних ланок патогенезу метаболізму

сполучної тканини, її дисплазії; клінічним аспектам ПМК та ЦД 1 типу, їх розповсюдженості та медико-соціальної значимості. Значну увагу присвячено висвітленню можливостей ранньої діагностики для попередження ускладненого перебігу ПМК у поєднанні з ЦД 1 типу. Слід відзначити, що огляд літератури, який базується на сучасних даних, є інформативним, детальним та дозволив авторці логічно обґрунтувати необхідність проведення дисертаційної роботи.

Результати власних даних викладені в 6 розділах та містять описання особливостей досліджуваних показників у осіб з ПМК, ЦД 1 типу та при їх поєднанні.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» розглянуто наведені наукові методики, які були застосовані в дисертаційній роботі та дана розгорнута характеристика клінічних груп хворих.

У 3-му розділі дисертанткою викладені дані щодо клініко-епідеміологічного дослідження поширеності ПМК та дисплазії сполучної тканини серед осіб молодого віку, що дозволило методом «випадок-контроль» провести оцінку відношення шансів наявності ПМК при різноманітних зовнішніх фенотипічних ознаках сполучнотканинної дисплазії.

Четвертий розділ присвячено викладенню результатів дослідження метаболізму позаклітинного матриксу за рівнями вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну та фракцій сульфатованих глікозаміногліканів при коморбідній патології.

П'ятий розділ дисертації демонструє характер сполучнотканинного метаболізму відносно рівня кардіотропного фактору росту фібробластів FGF-2, як основного показника регуляції фібрилогенезу в різних групах обстежених.

У 6-му розділі оцінено морфо-функціональні показники кінетики мітрального клапану та Ехо-КГ параметри міокарду лівого шлуночка та

метаболізму позаклітинного матриксу за умов синтопії сполучнотканинного та вуглеводного дисметаболізму; продемонстровано кореляцію показників FGF-2 з ранніми ознаками сполучнотканинної дегенерації МК та морфофункціональними змінами міокарду лівого шлуночка.

У розділі присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів представлена інтерпретація отриманих даних щодо інформативності FGF-2, маркерів метаболізму колагену, основної речовини СТ та ехокардіографічних показників у підвищенні ефективності ранньої діагностики та прогнозування ускладненого перебігу ПМК на тлі ЦД 1 типу з використанням сучасних методів математичного аналізу.

Висновки і практичні рекомендації повністю кореспондують з отриманими результатами роботи, впливають з поставленої мети і завдань проведеного дослідження.

Зауваження та запитання

Таким чином, аналіз та ретельний розгляд представленої дисертації продемонстрував пріоритетність наукової спрямованості дослідження. Слід відмітити відсутність принципових зауважень. У якості дискусії можна відзначити, що в огляді літератури досить стисло представлено дані про ефекти сульфатованих аміногліканів на функціональні особливості клітинних компонентів сполучної тканини в умовах дисплазії СТ та при порушеннях її метаболізму; у розділі, який присвячено дослідженню стану обміну колагену за рівнями вільного та пептиднозв'язаного оксипроліну було б доцільно для підвищення демонстративності наведених даних проілюструвати їх рисунками. Вищезазначені зауваження не мають принципового характеру і не знижують наукової значущості роботи.

Викладення та оформлення матеріалів дисертації відповідає вимогам МОН України щодо об'єму, структури, оформлення її тексту та ілюстративного матеріалу.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на запитання:

1. Чим Ви можете пояснити, що у хворих з ізольованим ЦД 1 типу рівень ІІІ фракції глікозаміногліканів був достовірно вищим ніж у контролі?
2. Чому, за Вашою думкою, морфо-функціональні зміни клапанного апарату серця та міокарду лівого шлуночка більше кореспондували з рівнем пептиднозв'язаного оксипроліну ніж з рівнем вільного оксипроліну?

Висновок

Дисертаційна робота Ніколенко Олени Євгенівни на тему «Роль основного фактора росту фібробластів в регуляції обміну сполучної тканини у хворих на пролапс мітрального клапану з цукровим діабетом І типу», 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 ростового фактора FGF-2, маркерів обміну СТ, ЕхоКГ показників у хворих з ПМК у поєднанні з ЦД 1 типу.

Дисертаційна робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення.

Дисертація оформлена відповідно стандартних підходів та відображає особистий внесок авторки щодо оптимізації підходів щодо ранньої діагностики та прогнозування ускладненого перебігу таких розповсюджених патологій, якими є ПМК та ЦД 1 типу.

Враховуючи актуальність теми, ефективно вирішення поставленої мети і завдань, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням параметричних та непараметричних статистичних методів, які

дозволили зробити об'єктивні висновки, наукову новизну, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи та переваги подальшого впровадження одержаних результатів, рецензована дисертаційна робота відповідає 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,

завідувач відділу клінічної фармакології

та фармакогенетики неінфекційних захворювань

ДУ «Національний Інститут терапії

імені Л. Т. Малої НАМН України»

доктор медичних наук, професор,



Ю.С.Рудик

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

ВІРНО

Посада ст. исп. з кадрів
Підпис М.В. Рудик
" " 20 р.