

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, завідувача кафедри фізіології
ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету**

МОЗ України ТКАЧУК Світлани Сергіївни

**на дисертаційну роботу Щурко Марії Мойсеївни «Патогенез імунної
дисфункції на тлі метаболічного синдрому при ішемічній хворобі серця»,
подану в разову спеціалізовану вчену раду ДФ35.600.055 при Львівському
національному медичному університеті імені Данила Галицького, створену
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за**

спеціальністю 222 Медицина

(наказ № 4294-з від 29.12.2022 року)

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Серцево-судинні захворювання у більшості країн світу є головною причиною передчасної смерті. У Європі від кардіоваскулярної патології та її ускладнень щорічно помирає 4 млн осіб (із них 55 % жінок та 45 % – чоловіків). У молодому віці (до 60 років) серцево-судинна смертність переважає у чоловіків. За оцінками експертів до 2030 року у світі летальність від серцево-судинних порушень може сягнути 23,6 млн людей на рік. Кардіоваскулярні патології мають негативні медико-соціальні наслідки, адже залишаються важливими причинами інвалідності та зростання витрат на охорону здоров'я. Тому профілактика ризиків серцево-судинних подій набуває пріоритетного значення на сучасному етапі розвитку медицини.

Протягом останніх десятиліть спостерігається висока поширеність тригерів серцево-судинних захворювань, особливо серед молоді, таких як ожиріння, інсулінорезистентність, відсутність фізичної активності та неправильне харчування. Зокрема, за останні 40 років захворюваність на ожиріння зросла майже втричі: з 3,2 % до 10,8 % у чоловіків і з 6,4 % до 14,9 % – у жінок. Метаболічний синдром вважають одним із предикторів виникнення серцево-

судинних захворювань, який суттєво збільшує смертність від них. Тому вивчення теоретичних підвалин цієї проблеми є важливим відносно соціально значимих факторів ризику серцево-судинних захворювань, що підтверджує актуальність дисертаційного дослідження Щурко М. М. «Патогенез імунної дисфункції на тлі метаболічного синдрому при ішемічній хворобі серця».

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри клінічної лабораторної діагностики та кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» 2019 р., 2021р. (державний реєстраційний номер 0116U004512). Дисертантка є співвиконавцем цієї теми.

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького 29 жовтня 2020 р. (протокол № 10-19).

Робота виконана на належному науково-методичному рівні. Використані автором методи дослідження сучасні, дозволяють вирішити поставлені завдання, а статистичний аналіз забезпечив достовірність отриманих результатів. Усі наукові положення роботи, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані та відповідають меті й завданням дослідження.

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, серед яких 3 – у фахових наукових виданнях України, 2 – у виданні, віднесеному до наукометричної бази Scopus та 6 – у матеріалах наукових конференцій. У працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Авторкою уперше показано, що вміст N-кінцевого фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-PROBNP) може слугувати одним із маркерів ішемічних та метаболічних порушень, оскільки у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), поєднану з метаболічним синдромом, він позитивно корелює з вмістом ростового фактору ST2 у крові. Підтверджено взаємозв'язок рівня лептину з ішемічною хворобою серця та продемонстровано, що резистентність до лептину є гендерзалежною, суттєво переважає у жінок з ІХС, що може бути однією з причин більш частого ожиріння та метаболічного синдрому в осіб жіночої статі. Підтверджено також більш суттєві порушення ліпідного обміну у разі коморбідності ішемічної хвороби серця та метаболічного синдрому. Встановлено, що ускладнення ІХС метаболічним синдромом сприяє частішанню розвитку хронічної ниркової недостатності, залежної від віку.

Особливою новизною, на нашу думку, відрізняються результати досліджень гуморальної та клітинної ланок імунітету у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі ускладнення метаболічним синдромом: підвищення рівнів Ig A, G, M; наявність реакцій гіперчутливості III типу; суттєвіший запальний процес за показниками змін прозапальних цитокінів; посилення Т-супресорної функції на тлі зниження Т-хелперної, що засвідчує наявність Т-клітинного імунодефіциту; активація кілерної та гуморальної ланок імунітету.

В опублікованих працях належним чином і в повному обсязі представлені дані біохімічних, імуноферментних, імунологічних досліджень, що завершуються закономірними науковими висновками, аргументованими узагальненнями.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані здобувачем наукові положення роботи базуються на достатньому фактичному матеріалі (150 пацієнтів, серед яких у 60 пацієнтів верифікована ІХС без метаболічного синдрому, у інших 60 – ІХС з метаболічним синдромом, а також 30 практично здорових осіб, що сформували контрольну групу) із використанням сучасних інформативних біохімічних, імуноферментних,

імунологічних методів дослідження та детального статистичного опрацювання цифрових даних, що в цілому дозволило обґрунтувати ряд тверджень, які мають важливе практичне і теоретичне значення.

Робота виконана із застосуванням принципів доказової медицини. Достатня для статистичної обробки кількість спостережень дозволяє вважати отримані результати достовірними. Виявлені метаболічні та імунологічні порушення у пацієнтів груп дослідження базуються на вивченні маркерів вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові, показників клітинного та гуморального імунітету, цитокінового профілю. Усі цифрові дані ретельно опрацьовані статистично з використанням методів варіаційної статистики на основі сучасних комп'ютерних програм.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Автор демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, вміння конкретизувати, планувати та вирішувати наукові завдання. Здобувач якісно володіє методикою обстеження, алгоритмами класичних та сучасних методів дослідження (біохімічних, імуноферментних, імунологічних, статистичних).

Тому вважаю, що поставлені наукові завдання автором виконані на високому методологічному рівні, а Щурко Марія є зрілим науковцем, що оволоділа необхідними компетентностями рівня доктора філософії.

6. Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження.

Отримані автором на підставі виконаних досліджень результати дозволяють розширити та поглибити сучасні уявлення про роль метаболічного синдрому у перебігу ішемічної хвороби серця та про патогенез імунної дисфункції при цій коморбідній патології. Виявлені метаболічні та імунологічні порушення можна також застосовувати для розробки превентивних заходів відносно ризику розвитку ІХС, метаболічного синдрому. Окремі біохімічні показники, маркери запалення та показники функціонального стану імунної системи, використані автором,

надають можливість здійснити ранню діагностику ІХС та метаболічного синдрому, що дасть змогу розширити шляхи профілактики серцево-судинних подій і сприятиме зростанню якості та тривалості життя таких хворих.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в роботу кафедри функціональної та лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (2021-2022 рр.), кафедр клінічної лабораторної діагностики ФПДО та патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (2021-2022 рр.) Відповідні акти впровадження представлені у додатку.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Щурко Марії побудована та оформлена згідно з чинними рекомендаціями наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. Дисертаційна робота викладена на 147 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 126 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел (всього 157 бібліографічних описів), додатків.

Робота містить анотації українською та англійською мовами, список друкованих праць із зазначенням особистої участі здобувача, перелік умовних позначень.

У *Вступі* автором викладена актуальність роботи, чітко сформульована мета дослідження, яка полягала у вивченні особливостей обміну ліпідів, вуглеводів, гормональних змін, імунної дисфункції, активності маркерів запалення та цитокінового статусу у пацієтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з метаболічним синдромом.

Сформульовані здобувачем завдання дослідження дозволили досягнути мети. Автором визначена наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, наведені дані щодо особистого внеску у виконання наукового дослідження, апробації отриманих результатів та публікацій за темою

дослідження.

Перший розділ *«Сучасні погляди на патогенез імунної дисфункції на тлі метаболічного синдрому при ішемічній хворобі серця»* (огляд літератури) складається з чотирьох підрозділів, викладений на 23 сторінках. У цьому розділі здобувач проводить аналіз літературних даних, які висвітлюють основні напрямки досліджень із проблеми, яка вивчається. Матеріали розділу викладені в доступній формі. Дисертант використала сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела, аналіз яких доводить актуальність обраної теми дослідження.

Другий розділ *«Матеріали та методи дослідження»* складається з трьох підрозділів, викладений на 12 сторінках, містить одну таблицю. У ньому представлено дизайн дослідження, описані принципи формування груп спостереження, методика. Автор наводить характеристику, обґрунтування обраних методик, опис етапів їх виконання. Обрані методи дослідження (біохімічні, імуноферментні, імунологічні) адекватні меті і завданням дослідження, а застосовані методи статистичного аналізу цифрових даних не викликають сумніву у достовірності висновків роботи.

Третій розділ *«Біохімічний дисбаланс при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому»* складається з чотирьох підрозділів, викладений на 15 сторінках, ілюстрований 3 таблицями, 12 рисунками. У ньому представлено фактичний матеріал із вивчення таких маркерів функціонального стану міокарда при ішемічному ураженні серця на тлі метаболічного синдрому, як NT-PROBNP і ST2, показників гормональної активності та вуглеводного обміну, показників ліпідного обміну та змін кліренсу креатиніну при ішемічній хворобі серця, ускладненій метаболічним синдромом.

Четвертий розділ *«Біохімічні маркери запалення та імунні зміни при ішемічній хворобі серця на тлі метаболічного синдрому»* включає п'ять підрозділів, висвітлений на 18 сторінках, ілюстрований 4 таблицями та 27 рисунками. Автором встановлено, що рівні ST 2 та NT-proBNP мають прогностичне значення стосовно розвитку серцевої недостатності та смертності

пацієнтів, які страждають на серцево-судинні захворювання. ST 2 позитивно корелює з показниками NT-proBNP у пацієнтів з ІХС на тлі метаболічного синдрому. Резистентність до лептину може бути потенційною причиною інсулінорезистентності, що в кінцевому підсумку призводить до метаболічного синдрому і розвитку ІХС. Більшу схильність до ожиріння мають жінки, хворі на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом. Результати дослідження показників вуглеводного обміну свідчать про приховане порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з ІХС, а відхилення показників ліпідного обміну вказують на наявність дизліпопротеїдемії II типу у пацієнтів 1 групи, та дизліпопротеїдемії IV типу у пацієнтів 2 групи. При ІХС, ускладненій ожирінням, мають місце більш часті прояви хронічної ниркової недостатності.

П'ятий розділ *«Аналіз та обговорення результатів дослідження»* викладений на 23 сторінках та є традиційним логічним завершенням дисертаційної роботи. У даному розділі дисертант підводить підсумок наведених у роботі результатів дослідження, детально, доказово пояснює найбільш важливі факти і положення, співставляє їх із відомими даними вітчизняної та іноземної літератури, доводить актуальність наукової роботи та показує важливість проведених наукових досліджень, подальшу їх перспективу.

Висновки відповідають завданням дослідження, обґрунтовані, конкретні, лаконічні, містять кількісні показники та загалом є квінтесенцією виконаного дослідження.

Список використаних джерел літератури налічує 157 праць (13 – кирилицею, 144 – латиницею), абсолютна більшість яких опублікована впродовж останніх п'яти років.

Робота містить три додатки, в яких представлені опубліковані наукові праці за темою роботи, відомості про апробацію результатів дослідження та акти впровадження результатів дослідження у навчальний процес.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дослідження.

Дисертаційна робота **Щурко Марії Мойсеївни «Патогенез імунної дисфункції на тлі метаболічного синдрому при ішемічній хворобі серця»** має вагомим практичне значення. Продемонстровані результатами дослідження біохімічні, імуноферментні, імунологічні особливості за умов поєднання ІХС та метаболічного синдрому можуть бути впроваджені у клінічну практику в якості ранніх діагностичних маркерів ризику розвитку серцево-судинних подій, як критерії ефективності терапії метаболічних та імунологічних порушень при зазначеній патології, а також для розширення комплексу превентивних заходів із метою доклінічної діагностики кардіоваскулярних порушень.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача:

За змістом і оформленням дисертація Щурко Марії відповідає вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Принципових зауважень при рецензуванні роботи не виникло, є побажання, які не є принциповими щодо суті роботи та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому, а також дискусійні запитання:

1. Для обговорення результатів дослідження варто було б залучити більшу кількість літературних джерел.

2. У дисертаційній роботі наявні орфографічні та стилістичні погрішності.

3. Який механізм встановлених Вами статевих відмінностей резистентності до лептину у хворих на ІХС, ускладнену метаболічним синдромом?

4. Що, на Вашу думку, є первинним у патогенезі ішемічної хвороби серця – метаболічні чи імунологічні порушення?

5. Який із запропонованих Вами маркерів ранньої діагностики та прогнозу є найбільш специфічним для ІХС та її коморбідності з метаболічним синдромом?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

На основі експертного висновку про перевірку на наявність академічного плагіату, унікальність дисертаційної роботи станом на 04.10.2022 року становить 95 % і відповідно до п. 2.3. «Положення про первинну експертизу наукових праць на наявність академічного плагіату у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького» робота допускається до захисту.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Щурко Марії Мойсеївни на тему: «Патогенез імунної дисфункції на тлі метаболічного синдрому при ішемічній хворобі серця» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримані науково обгрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову задачу з вивчення особливостей патогенезу імунної дисфункції у хворих з ішемічною хворобою серця, поєднаною з метаболічним синдромом.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, рівнем проведених досліджень, обгрунтованістю наукових положень і обсягом роботи дисертація повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44, а її автор заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент:
завідувачка кафедри фізіології
ім. Я.Д. Кіршенבלата
Буковинського державного медичного університету
МОЗ України
доктор медичних наук, професор

Світлана ТКАЧУК

Підпис професора Світлани Ткачук засвідчую

