

## **ВІДГУК**

д.мед.н., професора **Орловського Віктора Феліксовича** на дисертаційну роботу на дисертаційну роботу «**Стан тіол-дисульфідного балансу й активності апоптозу у пацієнтів із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії в динаміці лікування**» асистента кафедри внутрішніх хвороб 3 Запорізького державного медичного університету МОЗ України **Тяглої Оксани Сергіївни**, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

### **АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ**

Обидва захворювання, що розглядаються авторкою дисертаційної роботи – гіпертонічна хвороба (ГХ) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одними з самих поширених захворювань та досить часто протікають коморбідно. ХОЗЛ продовжує займати одне з перших місць у світі серед бронхолегеневої патології. Згідно з даними епіддосліджень, ХОЗЛ та ГХ складають близько 62% в структурі захворювань старших вікових груп. При коморбідному перебігу обидва захворювання впливають на патогенез кожного з них та призводять до підвищення частоти розвитку ускладнення захворювання, погіршують якість життя хворих та підвищують матеріальні втрати на їхнє лікування та реабілітацію. Тому, кожна робота, яка має за мету в'ясування інтимних механізмів взаємообтяження обох захворювань з метою ранньої діагностики та ефективного лікування є актуальною та доцільною. Надзвичайно актуальним питанням внутрішніх хвороб було і є підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу ХОЗЛ в поєднанні з ГХ на підставі дослідження клінічних, вегетативних проявів, активності маркерів системного запалення, дисульфідного балансу та стану оксидативного стресу. Пошук шляхів фармакологічної корекції виявлених порушень на основі застосування L-аргініну, ще раз підкреслює актуальність обраного напрямку дисертаційного дослідження Тяглої О.С.

### **ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ**

Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології ЗДМУ «Клініко-

біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармакотерапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп» (№ держреєстрації 0114U001393). У межах теми дисертантом проведено набір, обстеження та динамічне спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ та ГХ.

### **ОСОБИСТІЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ**

Аналіз представлених матеріалів (автореферат, дисертація, копії публікацій) підтвердив, що авторка самостійно обґрунтувала доцільність роботи, сформулювала мету та задачі дослідження, провела інформаційний пошук, літературний огляд, розробила дизайн дослідження, обстежила всіх пацієнтів, провела статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особисто авторкою були підготовлені матеріали до друку, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлена робота.

### **СТУПІНЬ ОБҐРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ**

Робота базується на достатньому клінічному матеріалі: проведено аналіз та узагальнення результатів обстеження 121 хворого на ХОЗЛ та ГХ обох статей у віці від 30 до 67 років. В амбулаторному порядку було обстежено 20 здорових волонтерів. Щодо ступеня обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірності слід зазначити, що автором для вирішення завдань дослідження були використані сучасні інформативні методи дослідження, зокрема: клінічні, якість життя оцінювали за допомогою тесту САТ, опитувальників шпиталю святого Георгія та неспецифічний опитувальник SF-36, ехокардіографія, спірографія, розрахунок варіабельності серцевого ритму, добовий моніторинг АТ, рентгенологічний, імуноферментний метод визначення каспаз та білка ST2.

В результаті статистичної обробки з використанням сучасних комп'ютерних програм отримані вірогідні дані, на основі яких авторка сформулювала положення, висновки та практичні рекомендації щодо тактики обстеження, можливостей ранньої діагностики та прогнозування перебігу та лікування хворих на ХОЗЛ та ГХ, на основі змін динаміки маркерів апоптозу каспази-7 та каспази-9, стану тіол-дисульфідного балансу та їх взаємозв'язок з клінічними характеристиками патологічного процесу, респіраторними змінами і показником експресії білку ST2. Проведене дослідження повністю

відповідає поставленій меті та завданням, а висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів.

### **НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

В дисертаційній роботі вперше встановлено, що у хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ГХ патогенетичний зв'язок між тіол-дисульфідним баланс і активністю апоптозу. Сформовано та узагальнено дані відносно порушень метаболізму каспази-7 та -9 у коморбідних хворих та встановлено, що сироватковий рівень каспази-7 вище 0,4 нг/мл є маркером ризику загострень та потенційних госпіталізацій у наступний рік. Виявлені нові фактори, що впливають на якість життя коморбідних хворих: «активація апоптичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій, порушення тіол-дисульфідного балансу, експресія білку ST2».

Авторкою уточнено наукове поняття про клінічну ефективність екзогенного L-аргініну на фоні базисної терапії, що проявлялось зменшенням симптоматики захворювання та збільшенням ФЖЕЛ та зниженням систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Все вищенаведене переконливо свідчить про новизну виконаного наукового дослідження.

### **ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Здобувачкою проведене вивчення особливостей клінічного перебігу, вегетативних, структурно-функціональних змін серця та легень у хворих на ХОЗЛ та ГХ. Показана можливість використання каспази-7 та білка ST2 в якості прогностичного маркера ризику ускладнень при коморбідності, що створює можливість цільового впливу на фактори ризику несприятливого перебігу основного захворювання (метод запатентовано). У хворих на ХОЗЛ та ГХ раціонально вивчати активність ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи як критерій інтенсивності оксидативного стресу.

Проведена оцінка впливу базисної терапії із додаванням L-аргініну на зазначені параметри та отримані позитивні результати. Авторка стверджує, що додавання до базисної терапії 4,2% розчину L-аргініну внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу (курс 10 днів) з подальшим переходом на пероральний прийом мінімум на 3 місяця є доцільним та науково обгрунтованим.

Отже, практична цінність роботи, що розглядається, полягає у розробці нових методів прогнозування коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ, диференційованих методів медикаментозної терапії, що буде сприяти поліпшенню якості життя пацієнтів і зменшенню ускладнень у цієї категорії хворих.

Результати роботи впровадженні у клінічну діяльність лікувальних установ та навчальний процес вищих медичних навчальних закладів України і можуть бути використаними в науковій роботі, освітньому процесі та практичній лікарській діяльності.

### **ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ**

За матеріалами роботи опубліковано 20 робіт, з них 5 статей у фахових виданнях України (із них 1 – у журналі, який включений до міжнародної наукометричної бази), 14 робіт – у матеріалах наукових конференцій, 17 робіт – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

### **ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ**

Дисертація написана українською мовою, добре сприймається, виклад основних результатів дослідження є конкретним. Робота складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків.

У вступі аргументовано викладено актуальність та доцільність обраної теми для проведення дослідження, сформульовано його мету та завдання, перераховані методи дослідження, висвітлено наукову новизну та практичне значення роботи, відображено відомості про апробацію роботи, структуру та обсяг дисертації.

Огляд літератури є змістовним, детально висвітлює вивчені та не вивчені аспекти проблеми, якій присвячена дисертація. Логічно викладені сучасні літературні дані, що стосуються особливостей коморбідного перебігу ХОЗЛ та ГХ, процесів оксидативного стресу та порушення балансу тіол-дисульфідної системи, вивченню ролі аполтичних процесів та білка ST2 як прогностичних маркерів та обґрунтовується вибір призначеної терапії цієї групи хворих. Літературний огляд містить посилання на відповідні літературні джерела. Авторка висловлює свою думку з приводу обраної теми, текстових запозичень немає.

У другому розділі надається ретельна клінічна характеристика хворих, дизайн дослідження, обґрунтовані принципи поділу хворих на групи, висвітлено критерії включення та виключення із дослідження, детально описані методики дослідження, що використовувались в роботі. Статистичні методи викладені у відповідності до сучасних вимог.

В третьому розділі наведені результати щодо вивчення інтенсивності апоптозу при сумісному перебігу ХОЗЛ та ГХ. Показано, що коморбідні пацієнти з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком мали на 258% вищі показники каспази-7 та дещо нижчі показники каспази-9 порівняно із пацієнтами із мононозологією. Пропонується каспазу-7 використовувати як маркер інтенсивності апоптозу та прогнозу ускладненого перебігу ХОЗЛ на тлі ГХ.

Четвертий розділ присвячений вивченню метаболізму глутатіону та тіол-дисульфідного балансу хворих на ХОЗЛ та ГХ. Зроблено висновок про зменшення компенсаторних резервів глутатіонової та тіол-дисульфідної системи в сторону збільшення окислених форм та і зменшенням відновлених форм глутатіону із підвищенням віку та наявності одночасного перебігу ХОЗЛ та ГХ, що зменшує антиоксидантні можливості організму. Наведені в цьому розділі результати проведених досліджень дозволили визначити, що найбільш впливовими детермінантами якості життя коморбідних хворих є також активація апоптичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій та порушення тіол-дисульфідної системи. Виявлені потенційні предиктори порушення якості життя дозволяють оптимізувати лікувально – профілактичні заходи та розробити індивідуальну програму легеневої реабілітації. В даному розділі авторка встановила, що компенсаторна можливість організму хворого, котра полягає у включенні захисного сигнального каскаду запобігання фіброзу та ремоделювання серця, котра асоціюється із нижчими значеннями прогностичного маркера ST2, значно нижча в умовах коморбідності ХОЗЛ + ГХ, ніж монопатології легеневої чи судинної систем, а також при збільшенні віку хворого, тривалості та тяжкості перебігу як ГХ, так і ХОЗЛ, а також у пацієнтів із високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком. У коморбідних хворих з високим рівнем ST2 частіше верифікували гіпертрофію лівого шлуночка та порушення симпатовагального балансу, а також зниження ОФВ1 та підвищення частоти загострень.

У п'ятому розділі «Взаємозв'язки між якістю життя, респіраторними змінами, рівнем каспази-7, -9, білка ST2 та станом тіол-дисульфідного

балансу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою» виявлені потенційні предиктори порушення якості життя у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ – індекс пачко-років, тривалість ХОЗЛ, ОФВ1, а також активація апоптотичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій та порушення тіол-дисульфідного балансу, особливо у осіб похилого віку, які можуть досить вірогідно сприяти зменшенню бальних характеристик складових параметрів анкет для оцінки якості життя. Модифікація даних параметрів, на думку авторки, дозволить оптимізувати лікувально-профілактичні заходи та розробити програму легеневої реабілітації з урахуванням зазначених детермінуючих факторів.

У шостому розділі власних досліджень наведені дані про позитивний вплив включення до базисної терапії хворих на ХОЗЛ та ГХ Тівортіну протягом 3 місяців, що чинило позитивний вплив на клінічний перебіг захворювань, відновленню тіол-дисульфідного балансу, придушенню оксидативного стресу, гальмуванню апоптозу. Проведене лікування з додаванням Тівортіну сприяло покращенню кардіогемодинаміки, показників зовнішнього дихання, нормалізації симпато-вагального балансу вегетативної серцевої регуляції та покращення показників якості життя по декількох параметрах.

В сьомому розділі представлено аналіз результатів дослідження та їх обговорення згідно даних вітчизняних та закордонних вчених, які вивчали особливості клінічного перебігу, кардіоваскулярне ремоделювання, вегетативні, морфофункціональні зміни міокарда лівого та правого шлуночка, активність апоптозу, показники якості життя хворих на ХОЗЛ та ГХ. Наводяться літературні дані про спроби медикаментозної корекції легеневих та гемодинамічних змін у даної групи коморбідних хворих. Проведено порівняння даних літератури з отриманими особистими даними, висловлюється точка зору автора з цих питань. На підставі отриманих результатів власних досліджень автор формулює обґрунтовані висновки, дає чіткі практичні рекомендації.

Дисертація в повній мірі ілюстрована таблицями і рисунками.

Дисертацію Тяглої О.С. можна вважати завершеною науковою роботою яка виконана особисто дисертантом, її оформлення в цілому відповідає існуючим вимогам. Автореферат відповідає змісту дисертаційної роботи.

### **ЗАУВАЖЕННЯ**

По тексту дисертації та автореферату чергуються використання

терміну артеріальна гіпертензія та гіпертонічна хвороба (в одному місці ХОЗЛ + ГХ в іншому ГХ=ХОЗЛ). Треба визначитись чи це однозначний термін чи ні? Недостатньо використовуються заявлені автором аббревіатури, що дало б можливість зменшити об'єм дисертації в цілому. У той же час слід зазначити, що дані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову і практичну значущість.

Після аналізу дисертаційної роботи залишилися деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Чи були серед ваших коморбідних хворих особи з так званою легеневою гіпертензією? За якими критеріями Ви її диференціювали від есенціальної гіпертензії?

2. Що більше впливало на апотоз та тіол-дисульфідний баланс у коморбідних хворих: перебіг ХОЗЛ чи АГ? Яка з цих нозологій має домінуючий характер?

3. Чому серед донаторів оксиду азоту був вибраний саме Тівортін і як часто потрібно повторювати курси лікування які Ви пропонуєте?

4. Чому не досліджувалась функція зовнішнього дихання після проведеного лікування?

## **ВИСНОВОК**

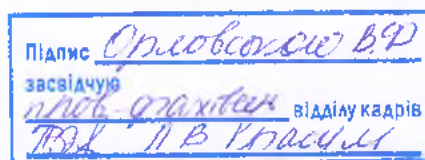
Дисертаційна робота асистента кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету МОЗ України Тяглої Оксани Сергіївни. на тему: «Стан тіол-дисульфідного балансу й активності апоптозу у пацієнтів із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень II-III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії в динаміці лікування» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну наукову задачу, яка має істотне значення для внутрішньої медицини щодо підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з гіпертонічною хворобою на підставі дослідження клінічних, вегетативних, структурно-функціональних особливостей ураження легень та серцево-судинної системи, взаємозв'язку цих зрушень з чинниками запалення, апоптозом та тіол-дисульфідного балансом. Обґрунтовано доцільність використання в комплексному лікуванні цих хворих донатора оксиду азоту Тівортину.

Актуальність теми, обсяг та високий науково-методичний рівень дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, впровадження їх в практику дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Тяглої О.С. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) відносно кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри сімейної медицини  
з курсом дерматовенерології  
медичного інституту Сумського  
державного університету МОН України  
д.мед.н., професор

*В. Орловський*

Орловський В. Ф.



*24.01.2017*