

*БХН74 ед від 18.06.19р.*

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Ячника Анатолія Івановича на дисертаційну роботу Белан Оксани Василівни «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

### Актуальність теми дисертації .

На бронхіальну астму (БА) у світі страждають понад 100 млн людей, в країнах Європи - понад 6 % населення. Поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) створила в світі стійку точку зору щодо епідемії хвороб серця. Захворювання органів дихання та серця нерідко приречені до співіснування, оскільки мають однакові фактори ризику, спільні патогенетичні механізми та ін. В практиці лікаря-терапевта, пульмонолога, кардіолога пацієнти з поєднанням розповсюджених захворювань серця та легень зустрічаються у 25,9 % випадків, поєднання БА та ІХС за даними Ю.М. Мостового сягає 4,3 %.

Серед основних патогенетичних механізмів поєднання перебігу БА та ІХС заслуговує на увагу дисфункція ендотелію, тобто дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів з однієї сторони, та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних – з іншої.

Важливим є встановлення особливостей регуляції ендотеліальної дисфункції (ЕД) та запалення при поєднанні БА і ІХС, роль у цих процесах генетичних особливостей та оцінка можливості медикаментозної корекції виявлених порушень. Особливої уваги нині надається проблемі дослідження гену ядерних рецепторів, що активують проліферацію пероксисом  $\gamma$ , який відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу, ліпідного обміну, запалення та атерогенезу, а також пошуку засобів корекції його активності у випадках поєднаної патології БА і ІХС. Оскільки питання про ідентифікацію і роль поліморфізму цього гену при БА на тлі ІХС в Україні залишаються невивченими, дослідження у цьому напрямку є актуальними і мають значний науковий і практичний інтерес, що обумовлює доцільність і актуальність виконання даного дисертаційного дослідження Белан Оксани Василівни.

### Зв'язок роботи із науковими програмами

Дисертаційне дослідження є фрагментом фундаментальних та прикладних науково-дослідних робіт «Вивчення генетичних особливостей розвитку алергічного запалення та формування органів-мішеней», «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF-kB опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення, у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу» та «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для

профілактики хвороб, пов'язаних із системним запаленням» виконаних в Науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»

### **Новизна і найбільш суттєві наукові результати, отримані здобувачем**

Вперше на основі поглиблого вивчення біомаркерів запалення та ЕД, ліпідного та вуглеводного спектру, ендотелій-залежної та незалежної вазодилатації визначені особливості клінічного перебігу, прояви системного запалення та функціональний стан ендотелію у хворих на БА на тлі ІХС.

На підставі вивчення модифікованих та немодифікованих факторів ризику виявлені ключові предиктори розвитку БА на тлі ІХС – жіноча стать, спадковість, АГ, дисліпідемія, ожиріння. Показаний генетичний поліморфізм гена PPAR $\gamma_2$ , який є важливим немодифікованим фактором патогенезу БА на тлі ІХС.

Вперше в Україні на прикладі Полтавської області досліджено розподіл поліморфізму цього гену серед хворих з поєднаною патологією БА та ІХС.

Вперше доведені позитивні аспекти застосування при даній патології агоніста гена PPAR $\gamma_2$  піоглітазона і його модифікуючий вплив на рівень системного запалення, стан ендотелію, вентиляційну функцію легень.

### **Практичне значення одержаних результатів і впровадження в практику.**

Доведена доцільність проведення оцінки рівня запалення, вуглеводного та ліпідного обмінів, стану ЕД з метою поліпшення контролю за перебігом БА на тлі ІХС.

Оцінка ЯЖ пацієнтів із поєднаною патологією дозволяє оцінити комплаєнс у виконанні рекомендацій, провести моніторування, усунути ризики бронхо-легеневих та кардіальних порушень.

Встановлено, що тривалий прийом піоглітазону при БА на тлі ІХС дозволяє підвищити ефективність базисної терапії захворювань, зменшити клінічні прояви їх, поліпшити контроль захворювання, толерантність до фізичних навантажень і ЯЖ.

Показана можливість прогнозування терапевтичної ефективності піоглітазону в залежності від поліморфізму гена.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи ряду терапевтичних і пульмонологічних відділень м. Полтава, фтизіопульмонологічного центру м. Івано-Франківська, терапевтичних кафедрах медичних вузів Києва, Львова, Харкова, Дніпра, Полтави.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах та авторефераті.**

Результати дисертаційного дослідження надруковані у 8 наукових роботах, включаючи 2 статті у провідних фахових наукових медичних

виданнях, рекомендованих МОН України для публікації результатів дисертаційних досліджень та 4 статті у провідних фахових закордонних виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз, 2 тез у матеріалах конференцій і конгресів, в яких фактичний матеріал, основні положення і висновки належать здобувачу.

У вказаних наукових публікаціях повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які випливають із них.

Автореферат дисертації вичерпно і грунтовно відображає її зміст.

#### **Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертациї.**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і базується на достатній кількості обстежених хворих. Завдяки запровадженню сучасних генетичних та лабораторно-інструментальних методів дослідження, лікування та коректному використанню методів статистичного опрацювання матеріалу отримані вірогідні результати і ряд нових наукових положень, що дозволило автору обґрунтувати положення висновків та практичних рекомендацій щодо використання отриманих результатів.

Первинна документація оформлена згідно вимог і підтверджує всі етапи виконаної роботи.

#### **Конкретний особистий внесок дисертанта в одержанні наукових результатів, які виносяться на захист.**

Дисеранткою самостійно проаналізовані наукова література та патентна інформація щодо проблеми поєднаної патології БА і IXС, ефективності застосування маркерів оцінки розвитку ЕД, формуванню ускладнень і загострень, їх залежності від впливу різних факторів ризику, доведена доцільність і необхідність виконання роботи, визначені мета, завдання, обсяг та методи дослідження, якими вона досконало оволоділа. Самостійно проводила формування груп хворих, клінічні обстеження, статистичний аналіз результатів, написала всі розділи роботи, сформулювала спільно із керівником дисертаційного дослідження висновки та практичні рекомендації, забезпечила їх впровадження у медичну практику та відобразила в опублікованих працях.

#### **Обсяг та структура роботи.**

Дисертація викладена на 227 стор. машинопису, містить анотацію, вступ, перелік умовних скорочень, розділ «Матеріал і методи», 3 розділи власних досліджень, узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, переліку літератури, який містить 269 джерел, в том числі 246 іноземних авторів. Робота ілюстрована 6 рисунками і 43 таблицями.

Робота викладена українською мовою, написана за класичною схемою.

У **вступі** обґрунтовані актуальність проблеми, стан її вирішення за даними літератури, мета, шляхи її реалізації та завдання дослідження,

окреслені невирішенні питання, та можливості застосування нових маркерів ризику розвитку БА на тлі ІХС. Багато уваги приділено генетичним аспектам проблеми.

**Глава «Матеріал і методи»** цілковито присвячена опису об'єкту та методів дослідження, принципам формування груп пацієнтів, У розділі представлений детальний опис усіх застосованих методів обстеження. Наведені і обґрунтовані підходи до проведення статистичної обробки отриманих результатів із застосуванням ліцензійних програм.

**Перша глава** власних досліджень присвячена вивченю ролі рецепторів, які активують пероксисоми PPAR $\gamma_2$  у розвитку БА та ЕД на фоні ІХС, та обґрунтовується фармакогенетичний підхід до лікування. У ній наводиться детальна характеристика хворих на БА на тлі ІХС з урахуванням дослідження ЕД, Наведений опис 2 груп рандомізованих хворих, а також представлена загальна характеристика хворих на БА на фоні ІХС залежно від поліморфізму гена PPAR $\gamma_2$ . Зроблені висновки, що у осіб-носіїв алеля Ala достовірно частіше розвивається АГ, перsistуюча БА легкого перебігу, реєструються більші ознаки запалення.

**Наступний 2 розділ** власних досліджень мав на меті оцінку ефективності терапії із застосуванням піоглітазону у хворих БА на фоні ІХС. Отримані результати переконливо свідчать, що терапія впродовж 3 місяців досліджуваним препаратом призводить у порівнянні із стандартною терапією до вірогідного покращання бронхіальної прохідності, зменшення частоти нападів БА та її загострень, поліпшення ЯЖ, зменшення частоти і проявів кардіологічних симptomів, покращання стану ендотелію. Прийом препарату впродовж 6 місяців посилює зазначені позитивні зміни, обумовлює подальше зменшення лабораторних ознак запалення.

Враховуючи отримані результати, логічною була подальша клініко-лабораторна оцінка ефективності включення до складу комплексної терапії піоглітазону у хворих на БА на тлі ІХС залежно від поліморфізму Pro 12 Ala гена PPAR  $\gamma_2$  (**розділ 3 власних досліджень**), що дозволило автору встановити особливості впливу препарату в залежності від носійства алелі Pro або Ala, підкреслена його ефективність і абсолютна безпечність, відсутність побічних ефектів при 6-місячному терміні застосування.

**Висновки і практичні рекомендації** є логічним наслідком результатів роботи, відповідають її меті і задачам, сформульовані конкретно, віддзеркалюють зміст роботи.

У **практичних рекомендаціях** запропонована методика анкетування і показання до цього, визначений комплекс досліджень, враховуючи високу ефективність впровадження антисмокінгових програм.

**Список використаних джерел** складається із достатньої кількості літературних посилань, опублікованих переважно в останні роки.

Автореферат дисертації оформленний згідно до існуючих вимог та є повним відображенням дисертаційного дослідження..

Робота представлена до офіційного захисту вперше.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо змісту та оформлення.**

На жаль робота не позбавлена деяких некоректних висловлювань, орфографічних помилок, похибок у застосуванні термінів і визначень, на що автору було вказано, і що вже їм виправлено.

Окрім того деякі вислови, положення, узагальнення потребують уточнення та пояснень. Зокрема:

1. При першому згадуванні, а особливо у главі «Матеріал і методи», потребує детального викладення «стандартна терапія», тому що вона залежить від ступеня тяжкості захворювання, порушень бронхіальної прохідності, частоти загострень та ін. Посилань на Наказ МОЗ України недостатньо.

2. Слід дотримуватися тих формулювань перебігу захворювання, які є в настановах МОЗ України.

3. Для кращого сприйняття, вірогідності висновків і попередження виникнення питань щодо доцільності і коректності, доцільною, з нашої точки зору, була б наявність груп хворих не лише БА на фоні ІХС, але і окремо БА, окремо ІХС, здорових осіб (згадування в тексті роботи про них є, а повна характеристика відсутня), щоб можна було оцінити характер змін ФЗД, стану ендотелію, розподіл алелей у них, відслідкувати динаміку в цих групах в часовому аспекті. Бажано привести більш переконливі докази однорідності складу груп і принципів рандомізації, оскільки статевий склад різний, різний ступінь тяжкості БА, різний ступінь СН, різні ФК, що не може не впливати на ряд показників (ЕД, ВЕМ, тест з 6-хвилиною ходьбою, показники ФЗД). Бажано було б детальніше описати впливає чи ні, і як, тяжкість БА і ІХС на стан ЕД.

4. Деякі із наведених кореляційних залежностей абсолютно нейнформативні, наприклад,: ІМТ- вага, АГ- гіпертрофія ЛШ, ІХС - вік і ін.

Хотілося б отримати в порядку дискусії відповіді на деякі питання:

1. Чим Ви можете пояснити високий процент хворих (10 %), які отримували системні стероїди поза загостренням БА, як це узгоджується з вимогами протоколу ?

2. Чим Ви пояснююте той факт, що ЕхоКГ, яка є обов'язковим методом дослідження при ІХС, не була Вами проведена ?

3. Чим можна пояснити вірогідно різну максимальну швидкість кровоплину в плечових артеріях у хворих обох груп, якщо діаметр артерії був одинаковим. Чи не є це свідченням на користь різного ступеню СН ?

4. Погіршення толерантності до фізичних навантажень у групі порівняння на тлі покращання показників ФЗД через 3 міс. – чим це можна пояснити ?

5. Маркери ригідності стінки і ЕД залежать від захворювань периферичних артерій. Яким чином Ви їх виключали?

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Бєлан Оксани Василівни «Комплексне лікування хворих на бронхіальну астму з урахуванням ендотеліальної дисфункції на тлі ішемічної хвороби серця», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Кайдашев Ігор Петрович) є закінченою науково-дослідною роботою, яка містить рішення актуальної та важливої для сучасної пульмонології задачі – оптимізації комплексної терапії хворих із поєднанням бронхіальної астми і ішемічної звороби серця за рахунок корекції бронхіального та ендотеліального запалення шляхом призначення агоніста receptorів, що активує проліферацію пероксисом  $\gamma_2$ .

Основні результати дослідження широко апробовані та відображені в статтях та інших публікаціях, кількість яких відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій.

Дисертаційна робота Бєлан Оксани Василівни відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія та профілю спеціалізованої вченого Ради Д 26.552.01 при ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України».

За актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням, об'ємом проведених досліджень, рівнем впровадження дисертаційна робота Бєлан О.В. повністю відповідає вимогам п. 11 „Порядку присудження наукових ступенів” Кабінету Міністрів України №567, затвердженого 24.07.2013, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Головний науковий співробітник  
клініко-функціонального відділення  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і  
пульмонології імені Ф.Г. Яновського  
НАМН України»  
доктор медичних наук, професор

