

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Кричкевич Вікторії Анатоліївни «Патоморфологія міокарда хворих на хронічну ішемічну хворобу серця при вираженому атеросклеротичному стенозі його магістральної артерії та поза басейном її кровопостачання» представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

**1. Актуальність обраної теми.** Хронічна ішемічна хвороба серця займає одне з перших місць у структурі захворюваності населення та є причиною зниження якості життя, інвалідизації та смертності, в тому числі осіб працездатного віку. Питома вага смертності в Україні від ішемічної хвороби серця складає 40% від загальної та, згідно даних ВООЗ, є найвищою серед країн Європи.

Порушення трофіки міокарда при ІХС має складний патогенез, що призводить до глибокої перебудови структури органу, один з основних результатів якої у функціональному плані полягає у прогресуючому зниженні толерантності до фізичного навантаження та потребує детального вивчення. Провідним чинником, що ініціює і закріплює дану ситуацію, є атеросклеротичний коронаросклероз. Вивчення механізмів структурної перебудови кардіоміоцитів в даній ситуації є базовим підґрунтям для визначення підходів щодо лікування пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця.

Окрім теоретичного значення, актуальність проблеми гібернованого міокарда як типового прояву ХІХС визначається його потенціально зворотнім характером і, відповідно, практичними потребами клінічної кардіології. Численні дослідження по даній проблемі, по-перше, спрямовані на з'ясування патогенезу цього явища, по-друге, на вирішення клініко-діагностичних питань та розробку ефективних медикаментозних засобів профілактики та лікування цього стану. Детальне визначення механізмів такого феномену є обов'язковою передумовою для цілеспрямованої розробки адекватних підходів його корекції.

Узагальнюючи вищенаведене, вважаю що робота В.А. Кричкевич, що спрямована на вивчення адаптаційних та патологічних змін в різних за

кровопостачанням зонах міокарда при вираженому атеросклеротичному звуженні його магістральної артерії є безперечно актуальною і своєчасною.

**2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано в рамках планової наукової теми «Результати тривалого спостереження за хворими із стабільною стенокардією після коронарного стентування. Предиктори прогнозу, вплив медикаментозного лікування», що виконувалась у відділі патоморфології та електронної мікроскопії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска». Номер державної реєстрації 0110U001089.

**3. Новизна наукових положень та висновків, сформульованих в дисертації.**

Отримані дисертантом дані вказують, що ключовим фактором розвитку адаптаційних і патологічних змін вентрикулярних КМЦ є дефіцит енергетичного забезпечення їх функції, але в різних за кровопостачанням зонах вони ініціюються і підтримуються різними механізмами в залежності від рівня кровопостачання міокарда. В зоні ішемізації це безпосередньо визначається циркуляторною гіпоксією, а при збереженні гемоперфузії - перманентною виснажуючою компенсаторною гіперфункцією клітин, що позначається на морфологічній картині перебудови КМЦ та механізмах їх альтерації. Таким чином, провідним фактором, що ініціює і підтримує адаптаційну та патологічну перебудову скоротливого міокарду є дефіцит енергетичного забезпечення його функції, що в басейні стенозованої судини має абсолютний, а в позаішемічній зоні - відносний характер.

Автором проаналізовано морфофункціональні особливості адаптаційної і патологічної перебудови кардіоміоцитів ішемічної та позаішемічної зони, встановлено типові варіанти пошкодження кардіоміоцитів в залежності від адекватності кровопостачання і визначено їх морфогенез.

Представлені дані свідчать про те, що відновлення контрактильної функції гібернованого міокарда можливе лише після регенерації редукованого контрактильного апарату, систем електролітного забезпечення функції,

електролітного обміну та гомеостазу внутрішньоклітинного середовища кардіоміоцитів, що визначає відтермінованість і ефективність післяопераційного репаративного процесу.

**4. Практичне значення отриманих результатів.** Отримані дані сприяють визначенню причин зниження скоротливості міокарда та механізмів альтерації робочих структур в залежності від зони кровопостачання і його адаптацію, підтверджуючи генералізований характер морфофункціональних змін на мікрорегіональному рівні, а саме, за результатами виконаних досліджень визначено принципову необхідність інвазивної корекції порушень кровопостачання гібернованого міокарда.

Результати дослідження можуть бути корисними при розробці методичних рекомендацій для застосування у клінічній практиці у профільних лікувальних закладах.

**5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, викладених в дисертації.** Отримані дані ґрунтуються на достатній кількості клінічного матеріалу, архівованого у відділу патоморфології та електронної мікроскопії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» у період з 1988 по 1989рр., а саме інтраопераційних кардіобіоптатах з ішемічної та позаішемічної зон лівого шлуночка 30 хворих на ІХС віком 40-60 років без артеріальної гіпертензії та інфаркту міокарда в анамнезі та ізольованим атеросклеротичним стенозом проксимального відділу міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, що верифіковано ангіографічно. Атеросклеротичне обмеження судинного просвіту становило 80-90%. Функціональний стан насосної функції лівого шлуночка серця оцінювався ехокардіографічно, зниження фракції викиду лівого шлуночка становило до 35%.

Відповідні етичних норми дотримано. Висвітлені в дисертації результати дослідження базуються на великій кількості власних даних, отриманих та проаналізованих за допомогою методів, що відповідають поставленим меті та завданням дослідження. Вищезазначене свідчить про достовірність отриманих е

результатів та обґрунтованість сформульованих наукових положень та висновків.

**6. Повнота викладу основних наукових положень, висновків і опублікованих праць в авторефераті.** Результати дисертаційного дослідження висвітлено у 9 публікаціях по темі дисертації, включаючи 5 статей у наукових фахових виданнях України, рекомендованих ДАК України, та 1 статтю - у зарубіжному спеціалізованому науковому журналі. Результати досліджень також висвітлені в матеріалах конгресів та наукових конференцій і патенті на корисну модель. Опубліковані роботи достатньо повно висвітлюють наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації. Автореферат дисертації оформлено згідно вимог ВАК України. Розділи автореферату в повній мірі висвітлюють результати і висновки дисертаційного дослідження.

**7. Структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 171 сторінках комп'ютерного тексту, з них - 123 основного тексту. Дисертація складається зі змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал і методи дослідження», двох розділів власних досліджень, розділу «Аналізу та узагальнення результатів дослідження», висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 52 рисунками та 1 таблицею. Список використаних джерел містить 425 джерел, в тому числі 211 зарубіжних авторів.

Текст дисертації та викладення матеріалу повністю відповідають сучасним вимогам.

У «Вступі» автор детально обґрунтовує актуальність проведення дисертаційного дослідження, вказує на зв'язок із існуючими науково-дослідними планами і темами, чітко формулює мету та завдання дослідження, наукову новизну отриманих результатів, а також їхнє практичне значення, відомості про апробацію та впровадження результатів дослідження. Конкретно визначений особистий внесок здобувача.

Матеріали та методи досліджень детально описані, обрано методики, які в повній мірі відповідають поставленим задачам.

Перебудову скоротливого міокарда при ХІХС вивчали на інтраопераційних кардіобіоптатах з ішемічної та позаішемічної зон лівого шлуночка 30 хворих на ІХС віком 40-60 років без артеріальної гіпертензії та інфаркту міокарда в анамнезі та ізольованим атеросклеротичним стенозом проксимального відділу міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, встановленим ангиографічно. Атеросклеротичне обмеження судинного просвіту становило 80-90%. Функціональний стан насосної функції лівого шлуночка серця оцінювався ехокардіографічно, зниження фракції викиду лівого шлуночка становило до 35%.

Морфофункціональний аналіз змін скоротливого міокарда при ХІХС проводився за допомогою адекватно підбраного комплексу методик. Біоптати досліджували за допомогою гістологічних, гістохімічних, електронномікроскопічних та морфометричних методик. Цифрові дані оброблено з використанням пакета MicrosoftWordXL-2000.

Власні дослідження автора викладені у двох розділах. У першому розділі детально викладено основні аспекти щодо морфології серцевого м'яза за умов норми та при хронічній ішемічній хворобі серця. Увагу зацентровано на тому, що при хронічному перебігу ІХС відмінності умов функціонування ішемізованої та позаішемічної зон міокарда призводять до якісної неідентичності адаптаційних та деструктивних процесів, які нашаровуються на стереотипні зміни, характерні для всього міокарда. І гіперфункціонуючим, і гіпокінетичним КМЦ в тому чи іншому ступені притаманні як енергетична та пластична недостатність, дискоординація іонообмінних процесів, явища гіпоплазії та деструкції мітохондрію, що знижує його енергетичну ефективність та стимулює підвищення внутрішньоклітинного рівня АФК, так і активування різних ланок системи внутрішньоклітинного катаболізму, які контролюють гомеостаз КМЦ в нормі, а за даних умов набувають надлишкового характеру.

Проте виживання міокарда при пролонгованій ішемізації забезпечується цілим рядом захисних механізмів, комплексний, «стратегічний» ефект яких

орієнтований на зниження витрат АТФ контрактильним апаратом КМЦ, а також мінімалізації процесів, пов'язаних з відтворенням АФК. При цьому, однак, незважаючи на підвищене використання глюкози та зберігання цілісності цитомембран структурно-метаболический статус КМЦ неухильно погіршується. При електронній мікроскопії в умовах хронічної ішемізації міокарда констатується ремоделювання КМЦ, що визначається як гіпоплазія контрактильного апарату, глибока структурно-метаболическа модифікація мітохондріома з перевантаженням саркоплазми глікогеном та без такого. Це зазвичай поєднується з різким ускладненням рельєфу нуклеолеми помірно набряклих, гомогенно виповнених хроматином ядер, гіперплазія шорсткої ендоплазматичної сітки (ШЕС), що загалом можуть розцінюватись як ознаки реалізації генної програми фетального дедиференціювання клітин і посилення секреторної активності КМЦ.

У другому розділі власних досліджень зацентровано увагу на принципово важливому значенні вивчення морфофункціонального стану позаішемічної зони міокарда у зв'язку з тим, що саме вона забезпечує об'єм насосної функції серця, необхідний для виживання хворого на ІХС в той час, як скоротливість гіпоперфузованих ділянок поступово знижується аж до акінезії. Адаптаційні і патологічні зміни вентрикулярних КМЦ з умовно інтактною, компенсаторно перевантаженою зоною міокарда, призводять до недостатності механізмів їх енергетичного і пластичного забезпечення, наслідком чого є глибока перебудова ультраструктури з прогресуючим обмеженням основної, контрактильної, функції клітин, на тлі посилення їх власної секреторної активності а інколи і виникненням в таких КМЦ незворотних пошкоджень: футлярного міоцитолізу або апоптозу.

Автор детально описує структурні зміни на тканинному і клітинному рівнях, завдяки застосуванню адекватно підібраних методів дослідження (гістологічні, електронномікроскопічні, гістохімічні та порівняльний морфометричний аналіз об'єму кардіоміоцитів). Обґрунтовано патогенетичні механізми перебудови при пролонгованій ішемізації, коли енергодефіцит

носить абсолютний характер та в позаішемічній зоні, де домінує виснажуюча компенсаторна гіперфункція, що вторинно призводить до енергетичного дефіциту і пластичної недостатності з відповідними морфологічними ознаками.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант аналізує отримані результати і порівнює їх з даними наукової літератури. Розділ викладено переконливо згідно отриманих автором даних та даних інформаційного пошуку. Обґрунтованість і вірогідність положень, висновків дисертації підтверджується результатами гістологічних, гістохімічних, електронномікроскопічних та морфометричних методів дослідження із відповідною статистичною обробкою (цифрові дані оброблено з використанням пакета MicrosoftWordXL-2000) і інформаційною характеристикою отриманих даних. Усі якісні та кількісні параметри, що встановлені в роботі добре задокументовані та проілюстровані.

Різнобічний підхід до вирішення поставлених задач разом із статистичним аналізом отриманих результатів є основою для висновку про обґрунтованість і достовірність наукових положень і висновків, що винесені дисертантом на захист. Основні положення проведеного дослідження викладені у 7 висновках, які логічно витікають з отриманих здобувачем результатів і повністю відображають головні досягнення проведеної роботи.

Слід зазначити, що робота викладена чітко і логічно, проілюстрована якісними мікрофотографіями, інформативними графіками і таблицями.

#### **8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.**

За науковою новизною, так і її науково-практичним значенням дисертаційна робота, у цілому, справляє добре враження.

Кілька зауважень, які носять непринциповий характер:

-в меті роботи слід було б вказати, що потрібно не вивчити, а встановити особливості альтеративних та адаптаційних процесів міокарда в різних зонах його кровопостачання при хронічній ІХС;

- об'єктом дослідження, на мою думку, є хронічна ішемічна хвороба серця, а предметом – морфогенез перебудови вентрикулярних кардіоміоцитів міокарда в різних зонах його кровопостачання при хронічній ІХС;

- в роботі проведено статистичний (морфометричний) аналіз отриманих результатів дослідження, однак ці дані не відображені у висновках;

- в роботі зустрічаються термінологічні неточності (наприклад «зрушення» замість «порушення»; «гіпогемогіпоперфузія» замість «гіпоперфузія» тощо)

- в тексті дисертації зустрічається описки і граматичні помилки, що мають здебільшого редакційний характер.

В процесі рецензування роботи виникли декілька дискусійних запитань:

1. Які патологічні процеси спостерігаються в інтерстиції ішемізованого та умовно інтактного міокарда? Як ці процеси впливають на ремоделювання міокарду?

2. Охарактеризуйте реакції судинного русла в різних зонах кровопостачання, зокрема можливості формування колатерального кровообігу?

3. Чи формується набряк інтерстиція в різних зонах кровопостачання міокарда і як цей процес впливає на функціонування лівого шлуночка серця?

4. Чи документували Ви явище апоптозу кардіоміоцитів в різних зонах кровопостачання міокарда?

5. Опишіть виразність запальної інфільтрації в різних зонах кровопостачання міокарда і яке значення має присутність запальних клітин для функціонування міокарда?

Вказані недоліки та зауваження не знижують виконаної дисертантом великої та кропіткої роботи. Наведені зауваження не є принциповими, не зменшують наукове значення проведеної роботи і можуть бути предметом дискусії.

#### **9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.**

Виходячи з того, що отримані дисертантом дані значно поглиблюють і деталізують уявлення про морфологічні зміни та механізми перебудови вентрикулярних кардіоміоцитів в різних за кровопостачанням зонах при



хронічній ІХС, результати виконаної роботи можуть бути рекомендовані до включення у навчальний процес у медичних навчальних закладах. Результати дослідження також можуть стати підґрунтям для розробки методичних рекомендацій та оптимізації підходів до лікування у сфері клінічної кардіології і знайти застосування у профільних лікувальних закладах.

### **Висновок**

Враховуючи актуальність проведеного дослідження, обсяг отриманих експериментальних даних, наукову новизну, достовірність, а також теоретичне та практичне значення одержаних результатів, вважаю, що в роботі Кричкевич В.А. «Патоморфологія міокарда хворих на хронічну ішемічну хворобу серця при вираженому атеросклеротичному стенозі його магістральної артерії та поза басейном її кровопостачання» вирішено актуальну клінічну задачу – розкрито особливості альтеративних та адаптивних процесів міокарда в різних за кровопостачанням його зонах при хронічній ішемічній хворобі серця. Дисертаційна робота відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 зі змінами, внесеними згідно постанови Кабінету Міністрів України №656 від 10.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Офіційний опонент  
завідувач кафедри патологічної анатомії №2  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця МОЗ України  
доктор медичних наук,  
професор

**С.Г. Гичка**