

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу здобувача кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки

Харківського національного медичного університету

Кулікової Марії Валеріївни

за темою «**Діагностична значимість поліморфізмів генів ренін-ангіотензинової системи та маркерів запалення у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2 типу**», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність дисертаційної теми та її зв'язок з науковими програмами

Артеріальна гіпертензія (АГ) є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань та найбільш поширеним захворюванням на Україні. Згідно з даними епідеміологічних досліджень її загальна поширеність становить близько 30-45% загальної чисельності населення з різким збільшенням її частки в осіб похилого віку. В останні роки значну увагу приділяють проблемі поєданого перебігу АГ, зокрема з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу).

АГ у три рази частіше зустрічається у пацієнтів з ЦД 2-го типу, порівняно з поширеністю АГ а загальній популяції. При цьому АГ є основним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу, підвищуючи частоту розвитку ішемічної хвороби серця, гострого порушення мозкового кровообігу, мікросудинних ускладнень. Таким чином, супутній перебіг АГ та ЦД 2-го типу підвищує ризик серцевих та цереброваскулярних ускладнень в середньому в 5-6 разів порівняно з хворими на АГ без ЦД 2-го типу. Крім цього, на фоні ЦД 2-го типу проявляються такі фактори ризику серцево-судинних ускладнень, як дисліпідемія, абдомінальне ожиріння,

мікроальбумінурія та ознаки системного запалення, маркерами якого є цитокіни.

На даний момент існують нечисленні повідомлення щодо вивчення активації прозапальних цитокінів у взаємозв'язку з протизапальними цитокінами, такими як інтерлейкін-18 та інтерлейкін-10 у хворих на АГ з супутніми порушеннями вуглеводного обміну. Аналіз даних, що отримані у вже проведених експериментальних та клінічних дослідженнях свідчить про важливе значення активації цитокінів в контексті їх впливу на кардіометаболічні порушення у хворих на АГ.

Крім цього, як відомо, на прогноз розвитку АГ впливає генетична схильність, тому, останнім часом набуває актуальність пошук генів кандидатів, які саме спричиняють розвиток цієї патології не тільки в ізольованому вигляді, а й при найбільш частому поєднанні з метаболічними порушеннями. Ренін-ангіотензинова система (РАС) відіграє провідну роль в регуляції артеріального тиску (АТ), тому вивчення кандидатних генів компонентів цієї системи цілком обґрунтовано з метою подальшого прогнозування розвитку АГ, супутніх метаболічних порушень та визначення ефективної тактики лікування.

Тому, незважаючи на результати вже проведених досліджень, вміст прозапальних та протизапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну - 18 та інтерлейкіну -10 у взаємозв'язку з параметрами вуглеводного обміну, антропометричними показниками у хворих на АГ, що асоційована з предіабетом та ЦД 2-го типу залишається нез'ясованим. Також не було проведено комплексного вивчення поліморфізмів генів основних компонентів РАС: ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (поліморфізм I/D), рецептора 1-го типу до ангіотензину II (поліморфізм A1166C), ангіотензиногену (поліморфізми T174M та M235T) у хворих на АГ з предіабетом, ЦД 2-го типу в порівнянні з хворими на АГ без вуглеводних порушень. Невирішеними залишилися

питання використання поліморфізмів генів компонентів РАС, маркерів імунзапалення та параметрів вуглеводного метаболізму в якості маркерів прогнозування та діагностики предіабету, ЦД 2-го типу у хворих на АГ.

Саме цим питанням і присвячено представлену дисертаційну роботу, що саме обумовлює її актуальність та своєчасність.

Дане дослідження здійснено в межах науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету: «Роль системного запалення, апоптозу, дисфункції ендотелію в ремоделюванні серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу» (державний реєстраційний номер 0110U000652) та «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу» (державний реєстраційний номер 0113U002269), а автор дисертаційного дослідження є співвиконавцем даної теми.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що автором вперше було проведено комплексне вивчення компонентів РАС (визначення поліморфізмів I/D гена АПФ, A1166С гена рецептора 1-го типу до ангіотензину II, T174M та M235T гена ангіотензиногену, показників вуглеводного обміну (вимірювання рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), інсуліну, глюкози плазми крові натще з розрахунком індексу інсулінорезистентності НОМА) у зв'язку з антропометричними показниками (індекс маси тіла, окружність талії), маркерами імунзапалення (прозапальними цитокінами – інтерлейкіном-10 та інтерлейкіном-18) у хворих на АГ, що асоційована з предіабетом та ЦД 2-го типу.

Встановлено зростання плазматичної активності інтерлейкіну-18 у хворих на АГ та у хворих на АГ з супутніми метаболічними порушеннями – предіабетом та ЦД 2-го типу, порівняно з практично здоровими особами контрольної групи. Продемонстровано, що прозапальна гіперактивація має зв'язок з розвитком метаболічних порушень у хворих на АГ.

Виявлено підвищення вмісту протизапального цитокіну – інтерлейкіну-10 у хворих на АГ, та у хворих на АГ з супутнім предіабетом, що є протективною реакцією, яка спрямована на пригнічення прозапальної активності. Зниження рівня інтерлейкіну-10 у хворих на АГ з супутнім ЦД 2-го типу свідчить про зниження протективної реакції, що може мути платформою для формування стійких глюкометаболічних порушень у хворих на АГ.

Дисертантом проаналізовано розподіл генотипів поліморфізмів I/D гена АПФ, А1166С гена рецептора 1-го типу до ангіотензину II, Т174М та М235Т гена ангіотензиногену та вивчено взаємовідносини параметрів вуглеводного метаболізму, маркерів імунозапалення, антропометричних, гемодинамічних показників з проявами того чи іншого поліморфізму генів RAS у пацієнтів з АГ залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2-го типу.

Вперше встановлено залучення впливу поліморфізмів генів RAS – А1166С гена рецептора 1-го типу до ангіотензину II та М235Т гена ангіотензиногену, а також індексу маси тіла, ЧСС, рівня інтерлейкіну-10, глюкози після тесту навантаження, HbA1c у прогнозуванні розвитку глюкометаболічних порушень – предіабету та ЦД 2-го типу у пацієнтів з АГ.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена державним патентом України на корисну модель: Пат. №87698, Україна МПК (2014.01) G01N33/00 Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих з поєднаним перебігом артеріальної

гіпертонії та цукрового діабету 2-го типу / М.В. Кулікова, Т.В. Ащеулова; Харківський національний медичний університет. - №и2013 11880; заявл.09.10.2013; опубл.10.02.2014, Бюл.3.

Практичне значення роботи

Практичне значення роботи визначається можливістю використання отриманих результатів у практичній діяльності лікарів терапевтичних, кардіологічних, ендокринологічних відділень з метою підвищення точності діагностики кардіометаболічних порушень у хворих на АГ.

За результатами дисертаційної роботи встановлено, що у хворих на АГ є доцільним проводити комплексну оцінку антропометричних показників, параметрів вуглеводного метаболізму та плазматичного вмісту маркерів імунзапалення: прозапального цитокіну – інтерлейкіну-18, протизапального цитокіну – інтерлейкіну-10; визначення поліморфізмів генів RAS: I/D гена АПФ, A1166C гена рецептора 1-го типу до ангіотензину II, T174M та M235T гена ангіотензиногену з метою удосконалення ранньої діагностики та своєчасної профілактики кардіометаболічних ускладнень, попередження погіршення порушень вуглеводного метаболізму при коморбідному перебігу АГ, предіабету та ЦД 2-го типу.

Ступінь обґрунтованості і достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Структура та оформлення дисертаційної роботи Кулікової М.В. відповідає вимогам МОН України. Робота написана державною мовою та побудована традиційно: вступ, огляду літератури, матеріали і методи, три розділи, де викладаються результати власних досліджень, заключення, висновки, практичні рекомендації, список літератури, що містить 205 посилань (46 - кирилицею, 159 латиницею) на 28 сторінках.

Роботу викладено на 157 сторінках машинописного тексту та проілюстровано 19 таблицями та 43 рисунками.

Наукові положення та висновки дослідження обґрунтовані достатнім обсягом клінічного матеріалу (обстежено 129 хворих: з них 60 на АГ без супутніх розладів вуглеводного метаболізму, 39 – з супутнім предіабетом та 30 – з ЦД 2-го типу) та сучасними методами досліджень з обробкою адекватними методами математичної статистики. Загальна кількість хворих, групи контролю, кількість пацієнтів у групах порівняння є достатніми для отримання вірогідних результатів.

Все вищевикладене дає підставу вважати, що робота виконана на високому методичному рівні з використанням сучасних, високо інформативних методів дослідження, що підтверджує ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, що сформульовано у дисертаційному дослідженні.

Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, з яких 5 статей у фахових виданнях, регламентованих ДАК України, 1 патент України на корисну модель.

Основний зміст дисертації та автореферату є ідентичними. Автореферат відображає усі головні положення дисертації. Зауважень щодо оформлення автореферату та його змісту не має.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи не маю. Оцінюючи дисертаційну роботу Кулікової М.В. загалом позитивно, слід зауважити, що є окремі недоліки. Так, робота дещо перевантажена таблицями та рисунками, кількість яких можна було б скоротити. Існували деякі стилістичні помилки. Але ці зауваження

суттєво не впливають на загальну якість дисертації. В цілому робота заслуговує на позитивну оцінку.

У плані дискусії прошу дисертанта відповісти на такі запитання:

1. У вашому дослідженні Ви отримали дані щодо зниження рівня інтерлейкіну-10 у хворих на АГ, що асоційована з ЦД 2-го типу в порівнянні з хворими на АГ з супутнім предіабетом та хворими на АГ на фоні підвищення рівня ІЛ -18? Чим, по Вашому, обумовлено такі зміни?
2. Чим обумовлено вибір до вашого дослідження таких поліморфізмів генів РАС як I/D гена АПФ, А1166С гена рецептора 1-го типу до ангіотензину II та гена ангіотензиногену – T174M та M235T?

Висновок

Таким чином, дисертаційна робота Кулікової Марії Валеріївни за темою: «Діагностична значимість поліморфізмів генів ренін-ангіотензинової системи та маркерів запалення у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2 типу», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є кваліфікаційною науково-дослідною роботою, в якій містяться обґрунтовані результати, проведеного здобувачем дослідження, які розв'язують конкретне наукове завдання, а саме - оптимізацію діагностики метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію з предіабетом та цукровим діабетом 2 типу на підставі оцінки проявів поліморфізмів генів основних компонентів РАС, активності про- та протизапальних цитокінів у взаємозв'язку з гемодинамічними параметрами та показниками вуглеводного обміну, що має важливе значення в терапії (п. 11 Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановами

Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656.

Завідувач кафедри терапії,
ревматології та клінічної фармакології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти
доктор медичних наук, професор

