

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 обраної теми

За даними багатьох епідеміологічних досліджень артеріальна гіпертензія (АГ) вважається однією з найпоширеніших неінфекційних хвороб як у всьому світі, так і в Україні. Крім цього, розвиток АГ спостерігається не тільки значно частіше, але й характеризується більш важким перебігом у хворих з супутнім цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу), порівняно з особами, які не страждають на це захворювання.

Однією з причин високого кардіоваскулярного ризику при ЦД 2-го типу вважають хронічну гіперглікемію. Проте, як відомо з результатів досліджень, навіть дуже інтенсивна корекція гіперглікемії не знижує ризик атеросклерозу у хворих на ЦД 2-го типу. Пояснюється це тим, що на момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу більшість хворих вже мають атеросклеротичні порушення. Тому, цілком логічним є вивчення прихованих порушень вуглеводного метаболізму, з метою початку подальших адекватних лікувальних заходів на ранньому етапі захворювання. Важливе значення мають такі показники глікемії, що передують ЦД 2-го типу, як погранична гіперглікемія натщесерце та порушення толерантності до глюкози, що запропоновано позначати терміном «предіабет».

Експериментальні та клінічні дослідження останніх років свідчать про деякі спільні патогенетичні ланки АГ та ЦД 2-го типу. До них, в першу чергу,

входять порушення вуглеводного метаболізму – гіперглікемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, а також ожиріння, особливо абдомінальний його тип, активація імунозапальних процесів, медіаторами яких є цитокіни, а саме інтерлейкіни. Крім цього в останні роки велику зацікавленість вчених всього світу викликає пошук значущості поліморфізмів генів компонентів ренін-ангіотензинової системи (РАС) в розвитку кардіоваскулярної патології, як основної системи, що відіграє особливе значення в поєднаному розвитку АГ з супутніми метаболічними порушеннями.

Тому цілком логічним представляється поглиблене та комплексне вивчення патогенетичних аспектів при супутньому перебігу АГ, предіабету, ЦД 2-го типу, а саме поліморфізмів генів РАС, маркерів імунозапалення: прозапального цитокіну – інтерлейкіну-18 та протизапального цитокіну – інтерлейкіну-10, у зв'язку з показниками вуглеводного обміну.

Отже дослідження, що присвячено оптимізації ранньої діагностики метаболічних порушень у хворих на АГ з предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу на підставі оцінки поширеності поліморфних варіантів генів РАС, антропометричних показників, плазматичного рівню про- та протизапальних цитокінів у зв'язку з параметрами вуглеводного метаболізму є актуальним, своєчасним та має значне теоретичне та практичне значення.

Дисертаційна робота є фрагментом 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 роботи

Наукова новизна дослідження безумовна та полягає в тому, що здобувачем вперше проведено комплексне вивчення компонентів РАС (визначення поліморфізмів I/D гена АПФ, A1166C гена рецептора 1-го типу до ангіотензину II (AGTR1), T174M та M235T гена ангіотензиногену (AGT)), показників вуглеводного обміну у зв'язку з антропометричними показниками, маркерами імунозапалення (інтерлейкіном-10 та інтерлейкіном-18) у хворих на АГ, що асоційована з предіабетом та ЦД 2-го типу.

Вперше проведено аналіз цитокінової активності, показників вуглеводного метаболізму, антропометричних та гемодинамічних параметрів у зв'язку з розподілом генотипів поліморфізмів генів РАС у хворих на АГ з супутніми метаболічними порушеннями та встановлено, що підвищення систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного тиску (ДАТ) та ЧСС спостерігається у хворих на АГ з супутнім предіабетом, ЦД 2-го типу у носіїв Т-алеля поліморфізму M235T гена AGT. З'ясовано, що переважна кількість пацієнтів з АГ, що асоційована з предіабетом та ЦД 2-го типу достовірно частіше мають генотип ТТ поліморфізму M235T гена AGT та генотип АС поліморфізму A1166C гена рецептору 1-го типу до ангіотензину II. Доведено, що переважання несприятливого генотипу АС поліморфізму A1166C гена AGTR1 спостерігається у пацієнтів з АГ, що мають індекс маси тіла > 25 кг/м². Визначено, що на фоні прояву несприятливих генотипів ID та DD гена АПФ у хворих на АГ спостерігалось зниження ІЛ-10, значне збільшення рівнів інсуліну, HbA1c, у хворих на АГ з ЦД 2-го типу визначено зростання рівню інсуліну, вищі значення САТ, ДАТ та індексу маси тіла в порівнянні з пацієнтами з генотипом II гена АПФ.

Вперше проведено оцінку активності ІЛ-18 у пацієнтів з АГ з супутнім предіабетом, ЦД 2-го типу та встановлено збільшення рівню цього показника у хворих на АГ, АГ з супутнім предіабетом, та АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу, що свідчить про взаємозв'язок між зростанням прозапальної активації

та розвитком порушень вуглеводного метаболізму. Найбільше значення рівня ІЛ-18 спостерігалось у пацієнтів на АГ з супутнім предіабетом, що можна розцінити як важливе діагностичне та прогностичне значення у подальшому прогресуванні метаболічних порушень.

Дисертантом розроблено математичну модель прогнозування та диференційної діагностики предіабету, ЦД 2-го типу у хворих на АГ на підставі оцінки виявлених найбільш прогностично значущих факторів – індексу маси тіла, ЧСС, рівня ІЛ-10, глюкози після тесту навантаження, HbA_{1c}, наявності поліморфізму генів A1166C гена AGTR1 та M235T гена AGT.

Безумовним підтвердження новизни дослідження є отримання державного патенту 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. - №u2013 11880; заявл.09.10.2013; опубл.10.02.2014, Бюл.3.

Практична значимість роботи

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у оптимізації діагностичних підходів до виявлення ранніх ознак прогресування АГ, формування предіабету, ЦД 2-го типу. Обґрунтовано доцільність проведення аналізу антропометричних показників з оцінкою індексу маси тіла з метою виявлення надмірної маси тіла та ожиріння; показників вуглеводного обміну й дистантних маркерів імунозапалення: ІЛ-18, ІЛ-10; поліморфізмів генів RAS: поліморфізму I/D гена АПФ, A1166C гена AGTR1, T174M та M235T гена AGT з метою удосконалення ранньої діагностики та своєчасної профілактики кардіометаболічних ускладнень та попередження погіршення порушень вуглеводного обміну при супутньому перебігу АГ та ЦД 2-го типу.

Результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу лікувальних закладів: КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня №11», КП «Золочівська центральна районна лікарня», РТМО «Дергачівська ЦРЛ», Центральної клінічної лікарні Укрзалізниці м. Харкова, КЗ СОР «Сумський обласний кардіологічний диспансер», Київської міської клінічної лікарні № 12, Покотилівської дільничної лікарні Харківського району, Обласного клінічного діагностичного центру м. Львова, Вузлової клінічної лікарні станції Вінниця Південно–Західної залізниці, 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтави, Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру та педагогічну діяльність кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях

Об'єм клінічних та лабораторних методів дослідження є достатнім для достовірних наукових результатів, висновків та практичних рекомендацій, що сформульовано у дисертаційній роботі Кулікової Марії Валеріївни. Так, при виконанні роботи здобувачем проведено скринінг 129 хворих на АГ, з яких 60 хворих (46,5 %) на АГ без супутніх порушень вуглеводного метаболізму, 39 (30,2 %) хворих на АГ з супутнім предіабетом, 30 (23,3 %) пацієнтів на АГ, що супроводжується ЦД 2-го типу. Таким чином, кількість хворих на АГ та контрольної групи, які були включені до дослідження, а також, кількість хворих у групах порівняння є цілком достатніми для отримання статистично вірогідних результатів.

Слід зазначити, що при виконанні дисертаційної роботи було застосовано сучасні та інформативні методи клінічного та лабораторного дослідження. Статистичну обробку проведено згідно із сучасними вимогами

щодо обробки медичної інформації з використанням методів непараметричної статистики.

Висновки роботи чітко аргументовані та логічно витікають з одержаних результатів проведеного дослідження, логічні та конкретні.

Таким чином, дисертаційну роботу виконано на високому та сучасному науково-методичному рівні. Положення, висновки та практичні рекомендації, що сформульовано за результатами проведеного дослідження обґрунтовані і достовірні. За результатами проведеного дисертаційного дослідження опубліковано 18 наукових робіт, з яких 5 статей у фахових виданнях, регламентованих ДАК України, з них 1 стаття у закордонному виданні, новизну підтверджено отриманням 1 патенту України на корисну модель.

Статті та тези наукових доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів, форумів, з'їздів відображають зміст проведеного дослідження у повному обсязі.

Зміст дисертаційної роботи та автореферату є ідентичними. У авторефераті викладено всі основні та значущі положення дисертації. Зауважень щодо оформлення автореферату та його змісту не має.

Оцінка змісту і оформлення роботи

Роботу побудовано за загальноприйнятою структурою, що цілком відповідає загальним вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Так, дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел з 205 посилань (з яких 46 - кирилицею, 159 латиницею) на 28 сторінках. Роботу викладено на 157 сторінках машинописного тексту і проілюстровано 19 таблицями та 43 рисунками.

Вступ містить актуальність обраної теми дослідження, чітку мету та конкретні задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення

роботи, наведено повноту викладення результатів дослідження у публікаціях та участь і представлення основних результатів дисертаційної роботи у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів, форумів України, Російської Федерації, Італії, Греції, Франції.

Розділ «Огляд літератури» має два підрозділи, перший з яких присвячено сучасним даним щодо ролі поліморфізмів генів ренін-ангіотензинової системи у формуванні кардіометаболічного ризику. Другий підрозділ висвітлює патогенетичний взаємозв'язок системного запалення у розвитку АГ та супутніх глюкометаболічних порушень.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження»: описано методи клінічного та лабораторного дослідження, надано клінічну характеристику хворих на АГ та осіб контрольної групи.

Розділ 3 «Поліморфізм генів ангіотензинперетворюючого ферменту, рецептора 1-го типу до ангіотензину II, ангіотензиногену у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу»: представлено дані про поширеність поліморфних варіантів генів RAS у хворих з поєднаною патологією – АГ з предіабетом та ЦД 2-го типу та порівняльний аналіз антропометричних, гемодинамічних показників, показників глюкометаболічного профілю в обстежених пацієнтів залежно від прояву генотипів поліморфізмів генів RAS.

Розділ 4 «Рівень інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 при артеріальній гіпертензії, що асоційована з предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу»: представлено результати аналізу показників вуглеводного метаболізму та вмісту ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на АГ залежно від наявності супутніх розладів глікемічного профілю у вигляді предіабету чи ЦД 2-го типу.

Розділ 5 «Діагностичне та прогностичне значення поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи, порушень вуглеводного обміну та вмісту цитокінів у хворих на артеріальну гіпертензію, предіабет та цукровий діабет 2-го типу»: представлено математичну модель прогнозування розвитку глюкометаболічних порушень у хворих на АГ з використанням найбільш

інформативних маркерів – антропометричних даних, показників вуглеводного обміну, цитокінової активності, поліморфізмів генів PАС.

Розділ 5 «Заключення»: підсумовано та узагальнено результати дисертаційної роботи з співставленням й обговоренням власних результатів з результатами вже проведених раніше експериментальних і клінічних досліджень.

Розділ «Висновки та практичні рекомендації» - чіткі, конкретні, обґрунтовані, логічно випливають з результатів дослідження. Практичні рекомендації, що сформульовано в дисертаційній роботі можуть бути рекомендовані до використання в роботі лікарів практичної охорони здоров'я терапевтичних, кардіологічних, ендокринологічних відділень, зокрема на етапі диспансерного спостереження за хворими на АГ.

При ознайомленні з дисертаційної роботи виникли деякі зауваження. Зокрема, дисертаційна робота має деякі стилістичні помилки та перевантажена дещо об'ємними таблицями. В списку літератури є значна кількість посилань на роботи понад 10-річної давності. Доцільним було б на клінічному прикладі продемонструвати модель прогнозування та диференційної діагностики предіабету, ЦД 2-го типу у хворих на АГ.

Проте ці недоліки не мають принципового значення і не впливають на загальне науково-практичне значення дисертаційної роботи.

Також, у плані наукової дискусії виникли наступні запитання:

1. В дослідженні продемонстровано розподіл генотипів поліморфізмів генів основних компонентів PАС. Згідно з результатами Вашої роботи наявність яких поліморфізмів генів PАС виявилася найбільш прогностично значимою у розвитку супутніх глюкометаболічних порушень у хворих на АГ?
2. У Вашому дослідженні отримано дані, які демонструють зростання вмісту ІЛ-18 у всіх хворих на АГ порівняно з особами контрольної групи, проте максимальне значення цього показника спостерігається

у хворих на АГ з предіабетом. Як ви можете пояснити таку динаміку активності цитокіну?

Висновок

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-го 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 та прогнозування розвитку глікометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію, що асоційована з предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення поширеності поліморфних варіантів I/D гена АПФ, А1166С гена АGTR1, T174М та M235Т гена АGТ, комплексної оцінки антропометричних показників, плазматичного рівню про- та протизапальних цитокінів, параметрів вуглеводного метаболізму, 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), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідуючий відділом клінічної фармакології
та фармакотерапії

ДУ «Національний інститут терапії

імені Л.Т. Малої НАМН України»,

доктор медичних наук

ВІРНО
Посада Стріжева МК
Підпис [Signature]
"05" 05 2016

Ю.С. Рудик