

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача відділу кардіопульмонології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Крахмалової Олени Олегівни на дисертаційну роботу Радзішевської Ярослави Костянтинівни «Оксидантні механізми порушень стану магістральних судин і серця у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція», яку представлено до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

### Актуальність теми

Основною причиною захворюваності та інвалідизації населення розвинутих країн світу, у тому числі в Україні, є серцево-судинні захворювання. Смертність від хвороб системи кровообігу на 88,1 % зумовлена ішемічною хворобою серця та цереброваскулярними захворюваннями, основним фактором ризику яких є артеріальна гіпертензія (АГ).

Наявність у хворих на АГ такого поширеного супутнього захворювання як цукровий діабет 2 типу (ЦД2т) підвищує у декілька разів ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ).

Цукровий діабет призводить до розвитку важких, інвалідизуючих ускладнень, в основі формування яких лежить ураження судин різного калібру – як капілярів і дрібних артерій (діабетична мікроангіопатія), так і судин середнього та великого калібру (діабетична макроангіопатія), що сприяє розвитку більш агресивного атеросклеротичного процесу. Основними органами-мішенями, що найчастіше страждають при ЦД, є очне дно, у результаті чого розвивається діабетична ретинопатія, судини клубочків нирок (сформована при цьому діабетична нефропатія призводить до розвитку

хронічної ниркової недостатності), магістральні судини – коронарні судини серця, артерії, що беруть участь у кровопостачанні головного мозку, і периферичні судини.

Наявність АГ у пацієнтів із цукровим діабетом збільшує ризик розвитку мікрovasкулярних (ретинопатія, альбумінурія) і макроvasкулярних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт). Дослідження останніх років демонструють, що резистентність до інсуліну та порушення толерантності до глюкози не є наслідками АГ, а обидва захворювання (АГ та ЦД2т) мають однакові генетично обумовлені причини. У ряді досліджень доведено, що у розвитку і прогресуванні АГ і ЦД2т основна роль відводиться гемодинамічному перевантаженню міокарда, активації нейрогуморальних систем, вільнорадикальному окисленню, розвитку запалення. Інші дослідження доводять взаємозв'язок гемодинамічних факторів з порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів, розглядають механізми формування ремоделювання серця і судин як у осіб з АГ, так і у хворих на АГ у поєднанні з ЦД2т.

АГ розвивається у 70-80 % пацієнтів із ЦД2т. За даними вітчизняного епідеміологічного дослідження СКІФ поширеність АГ серед хворих на ЦД2т досягає 94 %. Поєднання цих двох взаємопов'язаних патологій несе у собі загрозу передчасної інвалідизації та смерті хворих від ССУ.

Таким чином, вибір дисертантом наукового напрямку зумовлено актуальністю питань, що розглядалися у роботі. Дисертант поставив чітку мету дослідження і окреслив коло обов'язкових для виконання завдань.

### **Зв'язок теми дисертації з науковими державними та галузевими програмами та планами**

Науковим підґрунтям дисертаційної роботи є науково-дослідна робота кафедри терапії, нефрології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з сумісною патологією» (державний реєстраційний № 0111U003579). Особистим внеском



здобувача було проведення відбору тематичних хворих, інтерпретація отриманих результатів дослідження, написання наукових праць, впровадження результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров'я.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота характеризується чітким, послідовним викладенням матеріалу, використанням потужного статистичного апарату, детальними обговоренням основних моментів та наявністю достатньої кількості посилань на джерела інформації, що були використані.

Обсяг груп у дослідженні відповідав вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки значущості результатів та для побудови математичних моделей. Дизайн дослідження досить чітко окреслює коло поставлених задач. Дослідні групи пацієнтів ретельно підібрані, обстежені за допомогою сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, що є повністю адекватними для отримання необхідних результатів досліджень та їх правильного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично значущими. В цілому, робота являє собою комплексне дослідження, в якому на підставі вивчення оксидантних та метаболічних механізмів порушення стану серця і судин у хворих на АГ у поєднанні з ЦД2т розроблено нові заходи, спрямовані на оптимізацію діагностики серцево-судинного ремоделювання та корекції порушення стану серця та судин. Сформульовані в дисертації наукові положення і висновки обґрунтовані, відповідають поставленим меті та задачам.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Уперше з множини доступних для вимірювання ехографічних показників було відібрано такі, що дозволяють виявляти та диференціювати етапи патологічного процесу шляхом вивчення стану серця і судин.

Доведено, що порушення системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих на АГ за умов приєднання ЦД2т, супроводжується зміною значення кореляційних зв'язків на протилежний у групі ультразвукових параметрів макроциркуляції, а саме показників жорсткості магістральних судин, та ультразвукових параметрів серця. При цьому більшу діагностичну значущість мають каталаза (КАТ) та загальна антиоксидантна активність еритроцитів (АОАЕ). Серед ультразвукових параметрів серця чутливими до зміни окислювального гомеостазу були ті, що відповідають за діастолічну функцію серця, зокрема доцільним є визначення АОАЕ на етапі доклінічних змін насосної функції серця у хворих на АГ з ЦД2т.

Доведено, що у хворих на АГ з супутнім ЦД2т показник ендотеліязалежної вазодилатації плечових артерій (ЕЗВД) має найбільший зв'язок з показниками клінічного стану ( $R = -0,8$ ,  $p < 0,05$ ), відрізняє хворих на АГ з супутнім ЦД2т від здорових та хворих на АГ без порушень вуглеводного обміну, відрізняє стани компенсації та субкомпенсації ЦД2т. При цьому, показник ЕЗВД у хворих на АГ з ЦД2 найбільшою мірою пов'язаний із ультразвуковими показниками товщини комплексу інтима-медія сонної артерії в стандартній точці на 1,5 см проксимальніше біфуркації та на рівні біфуркації, пікової систолічної швидкості кровотоку в аорті, індексу резистивності та пульсаційного індексу дугових артерій нирок.

Уперше розроблено модель оцінки функціонального стану ендотелію на підставі ультразвукових показників за допомогою багатовимірного регресійного аналізу.

Запропоновано спосіб інтегрального оцінювання стану серця і судин за допомогою чотирьох інтегральних показників, сформованих із традиційних ультразвукових параметрів. Адекватність моделей перевірено шляхом дослідження багатовимірних залежностей між одержаними показниками та характеристиками метаболічного та оксидативного стану пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД2т.



Обґрунтовано доцільність додавання до базисної терапії пацієнтів з АГ та супутнім ЦД2т антиоксиданту.

### **Структура та об'єм дисертації**

Дисертація викладена на 193 сторінках машинописного тексту, містить 15 таблиць та 31 рисунок. Робота складається з вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та опису методик дослідження, розділу результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел містить 270 найменувань, із них 116 – кирилицею, 154 – латиницею.

Дисертація побудована по загальноприйнятому плану. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

У розділі 1, який є оглядом літератури, дисертант проводить аналіз літературних джерел, у яких висвітлені сучасні дані про:

- роль факторів оксидативного стресу в механізмах розвитку порушень структурно-функціонального стану серця і магістральних судин у хворих на АГ з ЦД2т;
- систему антиоксидантного захисту у хворих на АГ з ЦД2т;
- можливості медикаментозної корекції порушень окислювального гомеостазу у хворих на АГ з ЦД2т.

У розділі 2 «Результати власних досліджень» автор дослідження висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих. Далі дисертант аналізує параметри структурно-функціонального стану серця і магістральних судин у хворих на АГ з ЦД2т, особливості їх метаболічного, про- та антиоксидантного статусу, пропонує спосіб оптимізації ранньої діагностики ураження серця і судин, досліджує взаємозв'язки показників метаболічного та оксидативного стану з параметрами структурно-функціонального стану серця і магістральних

судин та доводить ефективність використання антиоксиданту тіотриазоліну у схемі базисного лікування хворих на АГ з ЦД2т.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Результати дослідження викладені послідовно, у відповідності до порядку виконання поставлених завдань, мають переконливе обґрунтування їх теоретичної важливості та доцільності використання в практичній медицині. Висновки мають переконливе теоретичне і практичне значення. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів.

Дисертацію викладено грамотною науковою мовою з використанням загальноприйнятих медичних і математичних термінів.

Таким чином, дисертація Радзішевської Я.К. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої ним концепції та висновки, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання напрямку оптимізації діагностики та корекції серцево-судинного ремоделювання на підставі вивчення оксидантних та метаболічних механізмів порушення стану серця і судин у хворих на АГ у поєднанні з ЦД2т.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, у тому числі, – 6 статей у наукових журналах, з яких 5 – у фахових виданнях України (3 з них – одноосібно), 1 – стаття в журналі іноземної держави, що входить до бази даних SCOPUS, 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 8 публікацій у матеріалах і збірниках тез наукових конгресів, з'їздів і конференцій.

Зміст автореферату відображує основні положення дисертації. У ньому достатньо докладно поданий зміст дисертації: виконаний об'єм досліджень, їх



результати; обговорення даних, що свідчить про здібність автора до критичного аналізу та узагальнення результатів дослідження.

### **Практична значимість роботи**

З метою проведення диференційної діагностики клінічного стану пацієнтів визначено групу показників ехографічного дослідження, що дозволяють відрізнити між собою норму та патологію (групу АГ та АГ з супутнім ЦД2т), норму, АГ та різні стадії ЦД2т та виділяти хворих на ЦД2т.

Визначено групу показників, що сприяють поліпшенню якості діагностики порушень структурно-функціонального стану серця і судин у хворих на АГ з ЦД2т, а саме: товщина комплексу інтима-медія сонних артерій, ЕЗВД, співвідношення максимальної швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ) серця, співвідношення максимальних швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ серця за даними спектрального і тканинного доплерівського дослідження. Обґрунтовано доцільність визначення пов'язаних з ними показників системи оксидативного стресу та АОЗ, особливо – показника АОАЕ.

Знайдено та запатентовано додатковий спосіб оцінки ЕЗВД, що дозволяє спростити й прискорити діагностику функціональних порушень магістральних судин у пацієнтів, хворих на АГ з ЦД2т.

Знайдено та запатентовано спосіб комплексної оцінки стану серця і магістральних судин на підставі чотирьох штучно створених інтегральних показників, які розраховуються як комбінація з 14-ти традиційних ехографічних показників та сприяють підвищенню ефективності діагностики серцево-судинних порушень й диференціальній діагностиці клінічного стану хворих.

Показано, що додаткове призначення до стандартної комплексної терапії антиоксиданту тіотриазоліну сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на АГ з ЦД2т.

### **Зауваження щодо оформлення і змісту дисертації**

Принципових зауважень до дисертації немає.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі недоліки при оформленні дисертації:

- 1) надмірний обсяг використаних джерел, який доцільно було б скоротити за рахунок деяких видань більше ніж 5-річної давнини, що не мають принципового наукового значення;
- 2) присутні деякі орфографічні помилки та русизми, які доцільно виправити.

Проте, зроблені зауваження ні в якому разі не знижують важливого теоретичного значення дисертації для науки та для практичної медицини.

Також при рецензуванні роботи виникли деякі запитання:

1. Чим ви обґрунтовуєте адекватність запропонованого додаткового формульного визначення ступеня ендотелійзалежної вазодилатації плечових артерій?
2. Які з вашої точки зору ехографічні маркерні показники, що були виділені у роботі, повинні оцінюватися як фактор ризику прогресування зазначеної коморбідної патології (АГ у поєднанні з ЦД2т) та на які з них існує можливість патогенетичного медикаментозного впливу?

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Радзішевської Ярослави Костянтинівни «Оксидантні механізми порушень стану магістральних судин і серця у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція» є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить нові науково



обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що мають теоретичне та практичне значення в терапевтичній практиці.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і статистичною значущістю висновків та положень, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., а її автор Радзішевська Ярослава Костянтинівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент, завідувач відділу

Кардіопульмонології ДУ «Національний інститут

терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»,

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник



О.О. Крахмалова

