

## ВІДГУК

офіційного опонента, директора ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України», доктора медичних наук, професора Галини Дмитрівни Фадєєнко на дисертаційну роботу Шалімової Анни Сергіївни «Роль генетичних, кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів у розвитку коморбідної патології – гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02–внутрішні хвороби

### Актуальність теми дослідження

Дисертаційна робота Шалімової Анни Сергіївни присвячена найбільш розповсюдженим патологіям внутрішніх органів – гіпертонічній хворобі та цукровому діабету 2 типу при їх коморбідності.

Проблемам як гіпертонічної хвороби, так і цукрового діабету 2 типу присвячено безліч наукових досліджень, дисертацій, клінічних випробувань. Проте переважна більшість проведених клінічних досліджень обмежувалася пацієнтами на окремі рафіновані захворювання, а коморбідність розглядалась скоріше, як критерій виключення, або захворювання – супутники. Але механічне складання результатів досліджень окремих захворювань у тому числі – й гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу не можуть розкрити особливості взаємного впливу патологічних процесів у конкретного хворого. Саме тому дослідження, в роботі, що розглядається, яке присвячене вивченню кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів за єдиним комплексним науковим підходом з урахуванням генетичної складової, відноситься до такого, що вивчає та оцінює саме коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу з точки зору цілісності організму, взаємного впливу фізіологічних і патологічних процесів життєдіяльності та окремих індивідуальних (генетичних) особливостей є вкрай важливим.

Саме індивідуальний підхід до хворого диктує необхідність всебічного вивчення патогенетичних взаємних впливів на рівні основних механізмів –

кардіогемодинамічних, метаболічних та генетичних, які формують та обумовлюють клінічні прояви, комплексну діагностику і раціональне лікування гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу при їх паралельному перебігу.

У зв'язку з цим назріло проведення узагальнюючого фундаментального дослідження коморбідності гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу, її властивостей і закономірностей, а також асоційованих з нею явищ і феноменів.

Тому дисертаційна робота Шалімової А. С. є своєчасною, важливою для клінічної медицини та безумовно – актуальною.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з сумісною патологією» (державний реєстраційний № 0111U003579, 2011-2015 рр.) та науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізувати діагностику ураження органів-мішеней та лікувальну стратегію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого віку» (державний реєстраційний № 0114U003386, 2014-2016 рр.).

Здобувач приймала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні одержаних результатів, написанні наукових праць, впровадження результатів дослідження в практику охорони здоров'я.

#### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовано у дисертації, їхня вірогідність.**

В основу роботи покладено ретельний аналіз результатів комплексного обстеження 441 пацієнта: 320 хворих з коморбідністю, 90 хворих без цукрового діабету. За тяжкістю перебігу гіпертонічної хвороби, віком і статтю групи є репрезентативними, що дозволило отримати адекватні статистичні дані.



Робота відрізняється широким використанням сучасних методів дослідження. Для досягнення вирішення поставлених задач використовувалися визначення генетичних поліморфізмів генів – маркерів перебігу зазначених захворювань та їх варіантів (сприятливих та несприятливих), стандартні показники оксидативного стресу і антиоксидантного захисту, гормони жирової тканини, показники ліпідного та вуглеводного обміну, ендотеліальної дисфункції, кардіогемодинамічні, які проводилися на сучасному високоінформативному обладнанні за стандартними методиками.

Автором проведено на сучасному рівні статистичну обробку матеріалу з використанням методів варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середньої арифметичної –  $M$ ) та оцінки їх варіабельності. При оцінці генеральної сукупності пацієнтів розраховувалась середня помилка відповідного показника ( $m$ ). Вірогідність помилки – менше 5% ( $p < 0,05$ ). Аналіз значущості розходжень між групами порівнянь за вираженістю показника, що вимірюються числом, проводився за  $t$ -критерієм Стюдента. При порівнянні часток від двох об'ємів використовувалося кутове перетворення Фішера. При порівнянні значень показників одночасно у 3-х і більше групах та при аналізі впливу декількох відомих факторів-умов на мінливість змінної використовувався дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера.

Кореляційний аналіз був проведений з визначенням критерію Пірсона ( $r$ ). Комплексна обробка даних проводилася за допомогою факторного аналізу методом головних компонент з подальшою варимакс-ротацією факторних осей.

У цілому, зазначене вище дає можливість вважати, що дисертація виконана на високому методичному рівні, а сформульовані в ній положення, висновки та рекомендації є науково обґрунтованими.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше встановлено комплекс генетичних поліморфізмів – AGTR1, PPAR $\gamma$ 2, IRS-1, TCF7L2, що асоціюється з розвитком коморбідності

гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу для української популяції. Визначені несприятливі комбінації генетичних поліморфізмів для зазначених захворювань та їх внесок у патогенетичні ланки коморбідного стану.

Отримані принципово нові наукові дані щодо особливостей метаболічних та гемодинамічних особливостей при коморбідності в залежності від певних епігенетичних поліморфізмів та їх взаємозв'язок з показниками оксидативного стресу, ліпідного та вуглеводного обміну, серцево-судинного ремоделюванням та рівнів артеріального тиску.

Науково обгрунтовано додаткове призначення до стандартної терапії мельдонія, а-ліпоєвої кислоти хворим на коморбідний перебіг захворювань.

Розроблено оригінальний алгоритм диференційованої терапії з урахуванням перехрестів несприятливих варіантів генетичних поліморфізмів щодо розвитку коморбідності.

Наукова новизна роботи підтверджена 4 державними патентами України на корисну модель.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Дослідження автор спрямувала на розробку удосконалення діагностики, прогнозу перебігу та оптимізацію лікування хворих з коморбідністю гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

Розроблено спосіб оцінки функціонального стану ендотелію який сприяє оптимізації оцінці ремоделювання судин у досліджуваних хворих на підставі визначення показників окислювального стресу, рівнів показників прозапальних цитокінів та адіпокінів.

Запропонований спосіб лікування обстежених хворих сприяє оптимізації корекції патологічних проявів зазначених захворювань при їх коморбідності.

Тобто, підсумком цієї роботи стало створення універсального інструменту, який дозволяє практичному лікарю оцінювати структуру, важкість та можливі наслідки зазначеної коморбідності, проводити цілеспрямоване обстеження хворих і призначати адекватне лікування.



Результати проведених досліджень впроваджено в клінічну практику низки клінічних лікарень та закладів охорони здоров'я м. Харкова, Харківської області, Полтави, Полтавської області, Дніпропетровська, Дніпропетровської області; до навчальних програм підготовки лікарів-інтернів, курсантів Харківської академії післядипломної освіти.

### Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Дисертаційна робота викладена в традиційному стилі, на 313 сторінках друкованого тексту; складається з наступних розділів: вступ, огляд літератури, клінічна характеристика хворих та методи дослідження, 6 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури.

У 1 розділі, огляді літератури, автором проведено аналіз 381 літературних джерел з яких 98 – кирилицею та 283 латиницею і складає 47 сторінок. Більшість джерел опубліковані в останні 5-7 років.

Аналіз літературних вітчизняних та іноземних джерел за темою дисертації дав можливість відобразити основні сучасні погляди на етіопатогенез, клінічні прояви та підходи до лікування гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу при їх коморбідності.

У розділі 2 надана клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів, розподіл їх на групи, детально висвітлені методи лікування пацієнтів, наведено опис матеріалів та сучасних високоінформативних методів дослідження, використаних при виконанні роботи, а також методи статистичної обробки результатів.

Розділ 3 присвячено вивченню структурно-функціонального стану серцево-судинної системи при цукровому діабеті 2 типу. Показано, що наявність цукрового діабету має негативний вплив на скоротливу функцію серця та на його ремоделювання. Така ж тенденція зберігається і у числових змінних показниках судинного ремоделювання. Доведено, що несприятливий вплив порушення вуглеводного обміну відбувається вже на рівні

інсулінорезистентності - як на геометрію так і на функцію серця, а також на стан магістральних судин, зокрема, більшою вираженістю атеросклеротичних процесів.

Проведений дисперсійний аналіз дозволив встановити, що «фактор ендокринної коморбідності» має значний вплив на варіативність показників структурно-функціонального стану судин, що обумовлює тяжкість їх ураження.

У розділі 4 представлено оцінку стану системи оксидативного стресу та антиоксидантного захисту у досліджуваних хворих. Були досліджені не тільки числові значення стандартних показників зазначених систем, а й визначені їх кореляційні зв'язки з антропометричними, гемодинамічними та структурно-функціональними показниками. Найбільші патологічні зміни також відбувалися у хворих за наявності у них «фактору ендокринної коморбідності».

Розділ 5 присвячено визначенню рівня метаболічних порушень та їх асоціацію з рівнями адипокінів та прозапальних цитокінів у коморбідних хворих. Доведено їх тісні зв'язки з показниками прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту, надано оцінку їх впливу на варіативність метаболічних показників. Залежність рівнів прозапальних цитокінів від наявності цукрового діабету і ожиріння коморбідних з гіпертонічною хворобою хворих підтверджували високі значення коефіцієнтів Фішера для прозапальних цитокінів при високовірогідних міжгрупових різницях.

У 6 розділі докладно визначено внесок епігенетичної складової у формування і перебігу коморбідної патології. Досліджені поліморфізми певних генетичних маркерів артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу. Окремо визначено рівень асоціації поліморфізму гена субстрату інсулінового рецептору 1-го типу з метаболічними і кардіогемодинамічними порушеннями при коморбідності гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом. Визначені несприятливі поліморфізми генів, що асоціюються з більшою вираженістю гемодинамічних, метаболічних та структурно-функціональних порушень у хворих з коморбідністю. Отримані принципово нові дані про генетично



обумовлений коморбідний перебіг зазначених захворювань.

7 розділ містить дані результатів проведеного факторного аналізу змін досліджуваних показників на основі якого були виділені детермінанти розвитку коморбідної патології та надана комплексна оцінка їх варіативності.

Розділ 8 присвячено аналізу ефективності різних схем диференційованої терапії досліджуваних хворих.

Схеми терапії оцінені за клінічними критеріями з урахуванням різних варіантів перехрестя несприятливих генотипів. Створено оригінальний алгоритм лікування для коморбідних хворих.

Всі розділи власних досліджень закінчуються стислими висновками.

Змістовним є розділ обговорення отриманих результатів. В ньому автор докладно обґрунтовує відповідність отриманих результатів до поставлених завдань, надає пояснення та інтерпретацію з точки зору існуючих уявлень, доповнюючи їх, або наголошує на нових.

Сформульовані висновки відповідають поставленим завданням та логічно узагальнюють результати досліджень. Практичні рекомендації є конкретними, містять поради з удосконалення діагностики стану серцево-судинної системи, метаболічних порушень, зокрема, шляхом визначення генетично-детермінованих особливостей у хворих на коморбідний перебіг гіпертонічної хвороби і цукрового діабету. Запропоновано ефективне лікування таких хворих на підставі епігенетичної складової.

Дисертація написана літературною українською мовою, легко читається. Проілюстрована 137 таблицями та 54 рисунками.

#### **Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях**

Пошукувачем за темою дисертації опубліковано 57 наукових робіт: з них 23 статі у наукових виданнях, з яких 16 – рекомендованих Атестаційною комісією МОН України (9 – моноавторство), 7 статей у міжнародних фахових виданнях (3 – моноавторство), 30 - у матеріалах і збірниках тез наукових конгресів, отримано 4 державних патента України на корисну модель.

У наукових працях повною мірою відзеркалено всі розділи дисертації. До того ж матеріали дисертаційної роботи були достатньо обговорені на різних медичних форумах.

Автореферат повністю віддзеркалює зміст дисертаційної роботи.

### **Зауваження щодо змісту дисертації.**

При вивченні дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача принципів зауважень не виникло, проте необхідно відзначити перевантаження розділу 1. Посилання на літературні джерела та їх аналіз міг бути більш стислим. Робота перевантажена також великою кількістю таблиць – 137, що збільшує об'єм рукопису.

Одночасно хочу підкреслити, що вищевказані зауваження не носять принципового характеру і в цілому не знижують загальної цінності дисертації як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науково-методичному та методологічному рівні.

У порядку наукової дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. Які з вашої точки зору показники, з тих що визначалися в роботі, можуть бути розцінені як фактори ризику (виникнення, обтяження) дослідженої коморбідності, що можуть бути модифікованими шляхом немедикаментозних і медикаментозних впливів з метою покращення прогнозу?

2. Ваша дисертаційна робота розкриває новий науковий напрямок з додаткового вивчення нових ланок патогенезу по відношенню до «фактору ендокринної коморбідності» при гіпертонічній хворобі на основі епігенетичної складової. З огляду на вищезазначене, які саме подальші дослідження на Вашу думку мають бути пріоритетними та першочерговими?



## Висновок

Дисертаційна робота Шалімової Анни Сергіївни «Роль генетичних, кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів у розвитку коморбідної патології – гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є закінченим науковим дослідженням, в якому здійснено вирішення актуальної задачі – розкриття патогенетичних механізмів формування, розвитку і перебігу коморбідної патології внутрішніх органів – гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу на підставі визначення ролі основних чинників впливу - генетичних, кардіогемодинамічних, метаболічних; обґрунтування диференційованого патогенетичного лікування таких хворих.

За актуальністю теми, науковою новизною, сучасним методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням зазначена робота відповідає вимогам п.10 Постанови Кабінету Міністрів України за № 567 від 24.07.2013 р. «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання....» щодо докторських дисертацій та паспорту спеціальності 14.01.02. – внутрішні хвороби ДАК України щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02–внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,

Директор ДУ «Національний інститут терапії

імені Л.Т.Малої НАМН України»

доктор медичних наук, професор

