

## ВІДГУК

*офіційного опонента Катеренчука І. П. на дисертаційну роботу Ярьсько Марії Володимирівни на тему «Оптимізація прогнозування кардіометаболічного ризику у жінок з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням в перименопаузі», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. - внутрішні хвороби.*

**1.Актуальність дослідження.** В останні роки відзначається збільшення середньої тривалості життя жінок, завдяки чому значне число жінок приблизно третину свого життя проводитимуть в менопаузі. Серед 25,5 млн. українських жінок більше половини (13,4 млн.) складають жінки в перименопаузальному періоді. Середній вік настання менопаузи 48 років, що дещо раніше, ніж в Європі. Відомо, що період менопаузи у кожної жінки супроводжується фізіологічними змінами різних систем і органів, що обумовлено згасанням і припиненням функції яєчників. Одним з наслідків цього процесу є розвиток захворювань серцево-судинної системи та ожиріння, що являє гостру медико-соціальну проблему і розглядається як одна з основних причин смерті. Провідним механізмом розвитку ураження серцево-судинної системи та ожиріння жінок є гормональний дисбаланс. На тлі прогресуючого естрогенного дефіциту виникають вазомоторні, ендокринно-обмінні та нервово-психічні порушення, що є складовими клінічного симптомокомплексу перименопаузального періоду, які суттєво погіршують якість і прогноз життя цієї когорти жінок. Показано, що з настанням менопаузи в організмі жінок значно збільшується рівень маркерів запалення судинної стінки. Одним з таких факторів є васкулоендотеліальний фактор росту ендотелію – VEGF, що впливає на проліферацію, проникність та виживання ендотелію, вазодилатацію, впливає на стан судин і тим самим на рівень артеріального тиску. Виходячи з цього, VEGF можна розглядати як нетрадиційний фактор ризику серцево-судинних подій. Цікавим також є вивчення генетичної схильності до продукції цього цитокіну, а також його взаємозв'язку з традиційними факторами ризику серцево-судинних подій та гормональними змінами, що з'являються у жінок.

Тому робота М.В. Ярьсько, присвячена дослідженню оптимізації кардіометаболічного ризику у жінок з гіпертонічною хворобою (ГХ) в поєднанні з ожирінням в перименопаузі, є актуальним науковим дослідженням, що має важливе наукове та практичне значення.

**2. Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках наукової роботи відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» за темою «Розробити критерії вибору блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів у жінок з ішемічною хворобою серця та дисгормональною кардіоміопатією у періоді перименопаузи» (№ державної реєстрації 0113U001140). Пошукувач є співвиконавцем даного наукового дослідження та безпосереднім виконавцем власного фрагменту роботи.

**3. Наукова новизна та найбільш істотні наукові результати, що містяться в дисертації.** Дисертанткою вперше розроблено алгоритм прогнозування кардіометаболічного ризику у пацієток в перименопаузі, який дозволяє оптимізувати лікувально-профілактичну тактику в кожному конкретному випадку, що сприяє зниженню частоти розвитку серцево-судинних ускладнень і підвищити якість життя даної категорії пацієнтів. Автором встановлено, що у 84,4% жінок в пременопаузі відзначаються зміни в метаболічному профілі у вигляді дисліпідемії та гіперглікемії.

Доведена роль кардіометаболічних факторів ризику у перебігу клімактеричного синдрому у жінок в перименопаузі та встановлено взаємозв'язок між останніми і рівнем VEGF та показниками варіабельності серцевого ритму.

Уперше за допомогою визначення алельного поліморфізму -634 G/C (rs 2010963) гена VEGF-A доведена залежність рівнів VEGF, показників ліпідного та вуглеводного обмінів від носійства алелю (G або C) у жінок з ГХ та ожирінням в пременопаузі та в менопаузі. Переважна більшість жінок у пременопаузі з ГХ та ожирінням були носіями G алелю поліморфного маркера -634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A, що асоціювалось з підвищенням рівня VEGF в сироватці крові та зниженням показників варіабельності серцевого ритму (SDNN, LF/HF) у цих пацієток.

Показана діагностична цінність використання показника товщини комплексу інтима-медіа для визначення кардіоваскулярного ризику у пацієток з ГХ та ожирінням в перименопаузі.

**4. Практичне значення результатів роботи.** Для поліпшення якості прогнозування кардіометаболічного ризику автор рекомендує метод його стратифікації у пацієток в перименопаузі за допомогою прогностичних критеріїв: вік, рівень VEGF, вміст ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, рівень глікозильованого гемоглобіну, рівень систолічного артеріального тиску, показник варіабельності серцевого ритму, наявність або відсутність менопаузи, паління, генотипу GG поліморфізму -

634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A, гіпертрофію міокарду лівого шлуночку, що дозволяє оптимізувати лікувальну тактику жінок в кожному конкретному випадку, знизити частоту ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і підвищити якість життя у даної категорії пацієнтів.

**5. Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.** Ступінь обґрунтованості результатів дослідження підтверджується методологічною й теоретичною базою вихідних позицій дослідження; системним аналізом літературних джерел; виявленою закономірністю обумовлених причинно-наслідкових зв'язків між елементами досліджуваної системи; широтою й різноманітністю протоколу дослідження; послідовністю і логічністю викладу матеріалу, відповідністю меті та основним завданням дослідження одержаних у роботі наукових результатів.

Наукові результати і висновки обґрунтовані і підтверджені достатньою кількістю клінічних спостережень, сучасним рівнем імуноферментних, біохімічних, генетичних, інструментальних досліджень. Автором проведено обстеження 115 пацієток в перименопаузі, з яких 45 в пременопаузі та 50 в менопаузі з ГХ в поєднанні з ожирінням, групу порівняння - 20 практично здорових осіб. Діагнози встановлювалися відповідно до стандартів діагностики Європейського товариства кардіологів, Асоціації кардіологів України та наказів МОЗ України.

Дисертантка володіє теоретичними знаннями і практичним досвідом наукової і лікувальної роботи, що дозволило чітко визначити проблему та аргументовано вибрати методи дослідження.

Наукова складова дає можливість сформулювати цілісне уявлення про структуру роботи, використані автором діагностичні і лікувальні методики, способи інтерпретації отриманих даних. Досягненню поставленої мети та розв'язанню визначених автором завдань на різних етапах наукового пошуку слугували обрані теоретичні, клінічні і статистичні методи. Новизна і вірогідність загальних висновків дисертації підтверджується результатами проведених досліджень.

**6. Значення для науки і практики отриманих автором результатів** визначається впровадженням результатів дослідження у практику.

Результати дослідження впроваджені у лікувально-діагностичний процес відділень ішемічної хвороби серця та АГ та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої», Рівненської обласної клінічної лікарні, Черкаської обласної клінічної лікарні, Ізюмської клінічної лікарні Харківської області.

**7. Рекомендації щодо використання результатів і висновків дисертації.** Результати дослідження можуть служити практичним підґрунтям для подальшого вдосконалення діагностики і терапії хворих на гіпертонічну хворобу асоційовану з ожирінням у жінок у перименопаузі.

Вони дають можливість практикуючим лікарям (сімейному лікарю, кардіологу, ендокринологу, гінекологу та ін.) завдяки контролю кардіометаболічних показників, динамічному спостереженню оптимізувати базисну терапію з призначенням замісної гормональної терапії та препаратів, здатних зменшити кардіоваскулярний ризик.

**8. Оцінка змісту дисертації та її завершеність.** Структура дисертаційної роботи відповідає сучасним вимогам і містить вступ, огляд літератури, матеріали і методи, результати власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список літератури. Дисертація викладена на 162 сторінках, містить 15 таблиць, 39 рисунків, список літератури складається з 160 найменувань (129 латиницею).

У вступі сформовані актуальність проблеми, цілі і завдання дослідження, містяться відомості про наукову новизну і практичну значущість дисертаційної роботи.

Огляд літератури включає чотири розділи, в яких детально проаналізовані дані про сучасні уявлення, гендерні особливості формування та перебігу гіпертонічної хвороби в поєднанні з ожирінням в перименопаузі. Особливу увагу сфокусовано на ролі VEGF в формуванні ГХ та ожиріння. Огляд літератури включає вітчизняні та зарубіжні джерела переважно за останні 5 років, його обсяг відповідає встановленим вимогам.

Клінічна характеристика (розділ 2) досить докладна, побудована на підставі сучасних стандартів та протоколів діагностики та лікування ГХ та ожиріння свідчить про ерудицію автора і глибоке розуміння клінічних аспектів ведення відповідних категорій хворих. У методиках дослідження лаконічно, грамотно представлено опис імуноферментних (VEGF), біохімічних (ліпідний та вуглеводний профіль), генетичних (визначення алельного поліморфізму), інструментальних (ЕХО-КГ, варіабельність серцевого ритму), клінічних (шкала оцінки клімактеричного синдрому), статистичних методів, використаних у дисертації.

Результати власних досліджень представлені в трьох розділах, де проведено глибокий аналіз метаболічних показників та варіабельності серцевого ритму у цих жінок, встановлені залежності метаболічних показників від рівнів VEGF. Проведено вивчення частоти асоціації між рівнем VEGF та поліморфного маркеру -634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A у жінок в перименопаузі. Визначено вплив традиційних та нетрадиційних

факторів ризику кардіометабоїчного ризику на перебіг ГХ в поєднанні з ожирінням.

У розділі 3 «Стан метаболічного профілю та судинного ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння в перименопаузі» дисертантка вивчає метаболічні показники, проводить аналіз варіабельності серцевого ритму та рівнів ендovasкулярного фактору у жінок з гіпертонічною хворобою та ожирінням.

На підставі проведених досліджень авторка дослідження визначає, що найбільш поширеними факторами кардіометабоїчного ризику у жінок з гіпертонічною хворобою та ожирінням у перименопаузі виступають гіперглікемія, дисліпідемія та підвищення рівня васкулоендотеліального фактора росту, величина якого залежить як від рівня показників ліпідного обміну, так і від рівня глікемії. Одночасно знижуються параметри варіабельності серцевого ритму.

Розділ 4 «Вплив поліморфного маркеру VEGF RS2010963 на перебіг гіпертонічної хвороби у жінок в перименопаузі» містить результати вивчення частоти розповсюдження поліморфного локуса -634 G/C (rs201063) гена VEGF-A та зв'язок з перебігом гіпертонічної хвороби та ожиріння в перименопаузі, а також наявність зв'язку алелю G поліморфного гену VEGF з гормонально метаболічним профілем та ендотеліальною функцією.

Дисертантка переконливо доводить, що носійство генотипу GG поліморфізму гена -634 G/G (rs 2010963) гена VEGF-A є притаманним для жінок з гіпертонічною хворобою та ожирінням, а носії генотипу GG мали вірогідно підвищений рівень VEGF у сироватці крові.

Прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби поєднаної з ожирінням відображено у розділі 5. Авторка дослідження вивчає вплив традиційних та нетрадиційних факторів кардіоваскулярного ризику на перебіг коморбідної патології та розробляє модель прогнозу серцево-судинного ризику для стратифікації пацієток щодо призначення профілактичних рекомендацій.

Автором розроблено алгоритм прогнозу захворювання, який дозволяє вибрати оптимальну тактику ведення конкретної пацієтки в період перименопаузи з ГХ в поєднанні з ожирінням. Представлені положення логічно викладені в розділі обговорення результатів дослідження.

Висновки сформульовані чітко, лаконічно, вони конкретно відображають головну суть результатів дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації обґрунтовані, логічно впливають з результатів дисертації, можуть бути використані на всіх рівнях надання терапевтичної допомоги та у науково-дослідній роботі. Список літератури оформлений відповідно до сучасних вимог та стандартів з використанням

літературних джерел переважно за останні 5 років. Текст дисертації написаний гарною літературною мовою, легко читається, достатньо ілюстрований таблицями і рисунками.

Автореферат побудований відповідно до сучасних вимог, його зміст повністю відображає основні положення дисертації.

**9. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації.** У цілому дисертаційна робота Яресько Марії Володимирівни виконана у ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (науковий керівник д.мед.н., старший науковий співробітник Колеснікова О.В.) виконана на високому теоретичному і практичному рівні. У роботі на основі проведених автором досліджень розв'язане актуальне наукове завдання сучасної клініки внутрішньої медицини – на підставі визначення комплексу клініко-інструментальних та метаболічних показників, вираженості ендотеліальної дисфункції та генетичної схильності проведена оптимізація прогнозування кардіометаболічного ризику та визначення оптимальної терапії в перименопаузі у жінок з ГХ в поєднанні з ожирінням. Дану роботу варто розглядати як науково обґрунтоване розв'язання проблеми діагностики і лікування жінок у перименопаузі з коморбідною патологією – гіпертонічною хворобою асоційованою з ожирінням, що є значним вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Однак, оскільки деякі її положення є дискусійними, що пов'язано з означенням дисертантом власної позиції окремих досліджуваних проблем, варто зробити певні уточнення, зауваження та рекомендації з метою удосконалення подальших досліджень обумовленої проблематики.

1. По тексту дисертаційної роботи трапляються граматичні помилки, які доцільно було б виправити.

2. Автором дослідження одержані переконливі дані, що артеріальна гіпертензія та ожиріння обтяжують перебіг клімактеричного синдрому вже на стадії пременопаузи («синдром взаємного обтяжування»), але це не знайшло відображення у висновках роботи.

3. У 5 пункті «Завдань дослідження» задекларована розробка алгоритму оцінки прогнозу захворювання, який дозволить вибрати тактику ведення конкретної пацієнтки в період перименопаузи з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням. У висновках вказано, що «застосування розробленого алгоритму прогнозування кардіометаболічного ризику ... дозволяє стратифікувати жінок в залежності від ступеню ризику та своєчасно призначити лікувальну тактику жінок у кожному конкретному випадку з метою зниження серцево-судинних подій та нормалізації метаболічного

профілю у даної категорії пацієнтів», тобто існує деяка невідповідність між метою і висновком роботи.

4. Які з антигіпертензивних засобів здійснюють несприятливий вплив на показники ліпідного та вуглеводного обміну у перименопаузі та їх недоцільно застосовувати у терапії артеріальної гіпертензії.

5. Яким вбачається пошукувачу взаємодія сімейного лікаря, кардіолога та гінеколога у зменшенні кардіоваскулярного ризику та зменшенні кардіоваскулярних подій у пацієнок з артеріальною гіпертензією та ожирінням у перименопаузі.

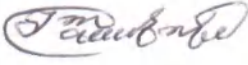
**10. Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях**  
Основні положення дисертаційної роботи викладені у 14 друкованих наукових працях, серед них 3 статті у фахових наукових виданнях України та 2 статті в зарубіжних фахових виданнях, 9 тез в матеріалах вітчизняних та закордонних конференцій. Наукові положення та висновки дисертаційного дослідження повно викладено в означених друкованих працях.

**11. Ідентичність змісту автореферату та основних положень дисертації**  
Дисертація та автореферат Ярьсько Марії Володимирівни оформлені відповідно до п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо кандидатських дисертацій та інших інструктивних вимог МОН України. Структура і зміст автореферату ідентичні основним положенням дисертації. Наукові положення, висновки й рекомендації, наведені в авторефераті Ярьсько М.В. належним чином розкриті й обґрунтовані в рукописі дисертації.

**Висновок.** Аналіз дисертації, автореферату та опублікованих праць Ярьсько М.В. дає підстави для висновку про те, що дисертаційна робота *«Оптимізація прогнозування кардіометаболічного ризику у жінок з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ожирінням в перименопаузі»* є завершеним, цілісним і самостійним науковим дослідженням, яке має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У роботі отримано нові науково обґрунтовані результати, які дали змогу автору здійснити вирішення актуальної наукової проблеми – покращити виявлення та оптимізувати прогнозування кардіометаболічного ризику у перименопаузі у пацієнок з ГХ в поєднанні з ожирінням.

Враховуючи актуальність, новизну і значущість результатів дослідження для медичної науки й практики, дисертаційна робота Ярьсько М.В. заслуговує на позитивну оцінку, вона відповідає вимогам п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 щодо кандидатських

дисертацій та іншим інструктивним вимогам МОН України, а її автор,  
**Яресько Марія Володимирівна**, заслуговує присудження їй наукового  
ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02 – внутрішні  
хвороби.

Офіційний опонент,  
завідувач кафедри внутрішньої медицини №2  
з професійними хворобами  
вищого державного навчального закладу України  
«Українська медична стоматологічна академія»  
доктор медичних наук, професор  І.П. Катеренчук

Підпис зав. кафедри внутрішньої медицини №2  
з професійними хворобами  
професора Катеренчука Івана Петровича

**ЗАСВІДЧУЮ**

Вчений секретар  
вищого державного навчального закладу України  
«Українська медична стоматологічна академія»  
кандидат біологічних наук, доцент

В.Л. Філатова

