

офіційного опонента завідувача кафедри внутрішньої медицини № 2 Української медичної стоматологічної академії, доктора медичних наук, професора Катеренчука Івана Петровича на дисертаційну роботу на дисертаційну роботу Кадикової Ольги Ігорівни за темою «Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння: патогенез, перебіг і лікування з урахуванням генетичних аспектів» подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби

Актуальність роботи. Хронічну серцеву недостатність (ХСН) розглядають як розповсюджений, прогресуючий та прогностично несприятливий синдром на фоні коморбідності ішемічної хвороби серця (ІХС) та ожиріння.

Багаточисельні епідеміологічні дослідження демонструють, що серцево-судинні захворювання детерміновані як генетичними факторами, так і факторами навколишнього середовища. Одним з можливих шляхів реалізації генетичної програми формування ХСН та ожиріння є поліморфізм генів тих патогенетичних ланок, які приймають участь у формуванні поліморбідності. Тому представлена дисертація, яка відображає особливості формування ХСН при синтропії ІХС та ожиріння, висвітлює молекулярно-генетичні фактори, які представлені з позицій аналізу поліморфізму генів, що кодують компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпато-адреналової системи (САС), ендотеліальної дисфункції, адипокінзової дисфункції та фактори атерогенних ліпідів, є актуальною та науково обґрунтованою. Також слід звернути увагу, що проведений в дослідженні генетичний аналіз ефективності основних груп фармакологічних препаратів, що застосовуються при лікуванні ХСН, додає нам додаткову інформацію, яку можна розглядати як індивідуалізацію терапевтичної відповіді з урахування поліморфізму генів, що кодують основних патогенетичні компоненти при коморбідності ІХС та ожиріння.

Представлений в дисертаційному дослідженні напрямок клінічної фармакогенетики, який спрямований на визначення впливу генетичних особливостей (тобто поліморфізму генів) на терапевтичну відповідь респондента та встановлення функціональної значущості багатьох поліморфізмів генів-кандидатів при ІХС та ожирінні, відкриває широке коло персоналізації медичних втручань при коморбідній патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (державний реєстраційний номер 0111U001395); (2012-2014 рр.), «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет 2 типу в рамках кардіоренального континууму» (державний реєстраційний номер 0111U003389); (2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування»(державний реєстраційний номер 0118U000929); (2017-2019 рр.). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретації отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність. Наукові положення в дисертаційній роботі Кадикової О.І., висновки, рекомендації обґрунтовані та достовірні. Вони ґрунтуються на правильному доборі груп обстежених, достатній кількості обстежених (337 осіб) з використанням адекватних визначеним завданням, методів

дослідження, застосуванням статистичної обробки отриманих результатів, аналізі кореляційних зв'язків між показниками.

При обстеженні хворих були застосовані сучасні класифікаційні критерії для верифікації патологій, що вивчались. Застосовані схеми медикаментозної корекції ХСН проводились відповідно протоколів обстеження та надання медичної допомоги при ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння.

Наукова новизна дослідження й одержаних результатів. Наукова новизна полягає в розробці концепції щодо оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих на ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, на підставі дослідження генетичних детермінант розвитку коморбідної патології та оцінено ступінь їхнього впливу на варіативність антропометричних, гемодинамічних, ехокардіографічних і метаболічних показників.

Уперше на підставі комплексної оцінки молекулярно-генетичних механізмів розвитку серцевої недостатності ідентифіковано генетичні варіанти поліморфних локусів генів ангіотензіногена (Met235Thr), β_2 -адренорецепторів (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини- α (G-308A), інтерлейкіну-6 (C174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (A/C), що пов'язані з ризиком розвитку, тяжкістю та характером перебігу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння та оцінено їх внесок у різні патогенетичні ланки зазначеної коморбідності.

Установлено алельні варіанти-кандидати як розвитку ХСН, так і сприятливого перебігу. Визначено, що наростання тяжкості ХСН обумовлено збільшенням частоти виявлення патологічних алелів і генотипів досліджуваних генів у хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння. Визначені незалежні предиктори виживання пацієнтів та маркери ускладненого перебігу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння. Проведено оцінку якості життя хворих на ХСН і встановлено наявність зв'язків та асоціацій із

поліморфізмами генів. Науково обґрунтовано призначення комплексної терапії ХСН й оцінено ефективність використання різних схем лікування у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від несприятливої комбінації генотипів. Розроблено спосіб диференційованої терапевтичної корекції дисліпідемії у хворих на ІХС й ожиріння з урахуванням генотипів досліджуваних генів.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 державними патентами України на винахід «Спосіб оцінки факторів ризику хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння» № 110906, UA, МПК (2016.01) AA 61B 5/00, G 01 N 33/53 (2006.01) від 25.02.2016, Бюл. №4, «Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння» № 118525, UA, МПК C12Q 1/6806 (2018.01), G01N 33/53 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01) від 25.01.2019, Бюл. №2 та 3 державними патентами України на корисну модель «Спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту» № 108077, UA, МПК G 01 N 33/48 (2006.01) від 24.06.2016, Бюл. № 12, «Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця» № 108078, UA, МПК G 01 N 33/48 (2006.01) від 24.06.2016, Бюл. № 12, «Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння» № 110906, UA, МПК (2016.01) AA 61B 5/00, G 01 N 33/53 (2006.01) від 25.02.2016, Бюл. №4.

Практичне значення одержаних результатів Дисертаційна робота має високу практичну значущість, яка полягає в тому, що отримані здобувачем результати дозволяють значно розширити уявлення про клініко-патогенетичні механізми коморбідності ІХС та ожиріння і на

підставі цього визначити своєчасну та обґрунтовану терапевтичну стратегію, попередити виникнення ускладнень і прогресування цієї поєднаної патології, що сьогодні є дуже важливим для практичної медицини.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння, що полягає у визначенні незалежних предикторів виживання пацієнтів за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса.

Запропоновано спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, котрий відрізняється тим, що у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та ожиріння додатково оцінюють поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту та при наявності G алеля та G/G генотипу поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) діагностують розвиток та прогресування хронічної серцевої недостатності.

Розроблено спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця, який відрізняється тим, що у хворого на ішемічну хворобу серця оцінюють поліморфізм M235T гена ангіотензиногена, при цьому прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння прогнозують при визначенні у хворого алеля T та генотипу T/T.

Для поліпшення діагностики хронічної серцевої недостатності при коморбідності обґрунтована доцільність визначення пацієнтам з ішемічною хворобою серця та супутнім ожирінням генетичних поліморфізмів.

Впроваджений алгоритм диференційованого лікування хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з ожирінням дозволяє практичному лікарю призначати пацієнтам із зазначеною коморбідністю медикаментозну

терапію з урахуванням генетичних поліморфізмів, впливу препаратів на метаболічні та гемодинамічні показники.

Запропонований спосіб корекції дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з призначенням гіполіпідемічних засобів залежно від генотипів досліджуваних генів дає змогу оптимізувати медикаментозну терапію пацієнтів з коморбідністю.

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, відділу артеріальної гіпертензії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської студентської лікарні, кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова, кардіологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення Луганської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КУ «Міська клінічна лікарня № 7», м. Запоріжжя, кардіологічних та терапевтичних відділень поліклініки та стаціонару КЗОЗ «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», кардіологічного відділення Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру.

Матеріали дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом «внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Апробація результатів дисертації, повнота викладення основних положень, висновків і рекомендацій. Дисертація оформлена відповідно до вимог ДАК, написана досить лаконічно, українською мовою. Основні

У розділі матеріалів та методів представлено детальну клінічну характеристику, наведено сучасні класифікаційні критерії ІХС, ХСН та ожиріння, що відповідають українським та європейським рекомендаціям щодо діагностики та лікування нозологій, що вивчались в дослідженні. Застосовані високоінформативні лабораторні та інструментальні методики.

Глави власних спостережень висвітлюють:

- ❖ особливості клінічних проявів ХСН й оцінка метаболізму вуглеводів та ліпідів у хворих на ІХС й ожиріння;
- ❖ оцінку структурно-функціональних параметрів серця та ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ІХС й ожиріння;
- ❖ роль поліморфізмів генів, асоційованих з нейрогуморальною активацією, ендотеліальної дисфункцією, імунним запаленням і порушеннями адипоцитокінового та ліпідного обміну у розвитку та прогресуванні ХСН у хворих на ІХС й ожиріння;
- ❖ ступінь їхнього впливу на варіативність антропометричних, гемодинамічних, ехокардіографічних і метаболічних показників;
- ❖ гендерні та вікові особливості та перебігу ХСН;
- ❖ індивідуальні генетичні предиктори прогнозу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння;
- ❖ у розділі терапевтичної стратегії та фармакологічної корекції ХСН наведено нові дані стосовно аналізу впливу несприятливих генотипів досліджуваних генів на ефективність використання стандартної терапії ХСН у хворих на ІХС й ожиріння.

Аналіз та узагальнення результатів представлено обґрунтовано та лаконічно, и висвітлює основні результати дослідження.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення.

У цілому робота заслуговує на позитивну оцінку, за винятком деяких зауважень, серед яких, вважаю за доцільне наступне:

✓ В розділі огляду літератури стосовно сучасних терапевтичних підходів до лікування ХСН слід більш детально навести всі групи медикаментозних препаратів що використовуються для лікування ХСН за сучасними протоколами надання медичної допомоги хворим з ХСН

✓ У графіках доцільно змінити заливку (текстурою, або іншим способом), що покращить візуальні відмінності та покращить сприйняття матеріалу

У плані наукової дискусії бажано отримати відповіді на наступні запитання:

1. За результатами Вашого дослідження, які з досліджуваних генетичних та негенетичних компонентів, можна віднести до маркерів несприятливого та ускладненого перебігу ХСН при поєднанні ІХС та ожиріння?

2. У главі терапевтичної корекції Ви застосовували підхід лікування з урахування несприятливих комбінацій генотипів. Які закономірності застосування гіполідемічної терапії виявив цей напрям дослідження?

3. Вами розроблено алгоритм визначення індивідуального ризику розвитку та ранньої діагностики ХСН у хворих на ІХС й ожиріння. За Вашими результатами, які саме критерії є валідними для стратифікації ризику ХСН на фоні коморбідності ІХС та ожиріння?

ВИСНОВОК

відповідності дисертації встановленим вимогам

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Кадикової Ольги Ігорівни за темою *«Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння: патогенез, перебіг і лікування з урахуванням генетичних аспектів»* повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня

положення дисертації відображено в опублікованих роботах. За матеріалами дисертації опубліковано 52 наукові праці, у тому числі 28 статей (12 одноосібно), з них 20 – у фахових виданнях України та 8 статей в іноземних журналах, 2 державні патенти України на винахід, 3 державних патенти України на корисну модель, 19 тез на вітчизняних науково-практичних конференціях, міжнародних конференціях і симпозіумах.

Опубліковані праці свідчать про повноту викладення наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Автореферат відображує всі основні положення дисертації. Зауважень стосовно автореферату та його змісту немає.

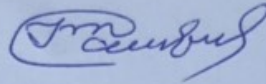
Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертація побудована за традиційним планом, викладена на 427 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, 9 розділів власних спостережень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Список використаної літератури включає 447 джерел.

У вступі автор переконливо обґрунтовує актуальність обраної теми, чітко та обґрунтовано формулює мету та завдання дослідження, викладає наукову та практичну значущість.

Огляд літератури представлений трьома основними напрямками наукового пошуку, а саме, по-перше, представлені сучасні уявлення про патогенез ХСН при синтропії ІХС та ожиріння; по-друге, висвітлені молекулярно-генетичні фактори ХСН, які розглядаються з позицій поліморфізму генів, що кодують компоненти РААС, САС, ендотеліальної та адипокінової дисфункцій, порушень ліпідного обміну; по-третє, наведено дані впливу основних фармакологічних груп лікування ХСН з урахуванням генотипу та асоціацій поліморфізму генів-кандидатів з маркерами атеросклерозу, клінічним перебігом ХСН, розвитком ХСН, ефективністю застосування ІАПФ, БАБ, інгібіторів КоА-редуктази тощо.

2013 року та №656 від 19 серпня 2015 року, а її автор **Кадикова Ольга Ігорівна** заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина).

Рецензент
завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами,
Української медичної стоматологічної академії
д.мед.н., професор



Катеренчук І.П.

Підпис професора Катеренчука Івана Петровича

З А С В І Д Ч У Ю

Учений секретар
Української медичної стоматологічної академії
кандидат біологічних наук, доцент



В.Л. Філатова