

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Аль-Травнех Олени Володимирівни «Патогенетична та діагностична роль оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну, гліпікану-4 в серцево-судинному ремоделюванні у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу», що було представлено на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – «внутрішні хвороби» до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті

Актуальність обраної теми дисертації

За даними багатьох епідеміологічних досліджень гіпертонічна хвороба вважається однією з найпоширеніших неінфекційних хвороб як у всьому світі, так і в Україні. Крім цього, розвиток гіпертонічної хвороби спостерігається не тільки значно частіше, але й характеризується більш тяжким перебігом у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу, порівняно з особами, які не страждають на це захворювання.

Однією з причин високого кардіоваскулярного ризику при цукровому діабеті 2 типу вважають хронічну гіперглікемію. Проте, як відомо з результатів досліджень, навіть дуже інтенсивна корекція гіперглікемії не знижує ризик атеросклерозу у хворих на цукровий діабет 2 типу. Пояснюється це тим, що на момент встановлення діагнозу цукровий діабет 2 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.

Експериментальні та клінічні дослідження останніх років свідчать про деякі спільні патогенетичні ланки гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. До них, в першу чергу, входять порушення вуглеводного метаболізму – гіперглікемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, а також ожиріння, особливо абдомінальний його тип, активація імунізапальних процесів. Крім цього в останні роки велику зацікавленість вчених всього світу викликає пошук значущості поліморфізму генів компонентів ренін-ангіотензинової системи в розвитку кардіоваскулярної патології, як основної системи, що відіграє особливе значення в поєднаному розвитку гіпертонічної хвороби з супутніми метаболічними порушеннями.

Тому доцільним представляється поглиблене та комплексне вивчення патогенетичних аспектів коморбідності гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, а саме адипоцитокінів і поліморфізму гена ангіотензин-перетворюючого ферменту. Вивчення клінічної ефективності комбінованої терапії гіпертонічної хвороби поєднаної з цукровим діабетом 2 типу залежно від обраної комбінації інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента і бета-блокатора у пацієнтів з несприятливими варіантами гена ангіотензин-перетворюючого фермента.

Таким чином, можна стверджувати, що дисертаційна робота О.В. Аль-Травнех є актуальною та своєчасною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Напрямок роботи входить до тематичного плану Харківського національного медичного університету як фрагмент науково-дослідних робіт кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини «Оптимізувати діагностику ураження органів-мішеней та лікувальну стратегію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого віку» (державний реєстраційний №0114U003386, 2014–2016 рр.) та «Оптимізація діагностики і лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу» (державний реєстраційний №0118U000923, 2017–2019 рр.).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертантом уперше доведено доцільність визначення рівнів біомаркерів (оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну та гліпікану-4) у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу для діагностики структурно-функціональних змін міокарда та судинної стінки. Отримано результати, що свідчать про важливу роль впливу дисбалансу адипокінів на розвиток порушень вуглеводного та ліпідного спектрів у хворих на гіпертонічну хворобу, а саме підвищення рівня вісфатину та зниження рівнів оментину, цинк- α_2 -глікопротеїну та гліпікану-4 сироватки крові пов'язані з більш високими показниками глюкози та загального холестерину.

Доведено наукові дані, щодо ролі гліпікану-4 як потенційного маркера розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу. Отримано результати, що підкреслюють асоціацію генотипів AG і GG поліморфного маркера 2350 A/G гена ACE з розвитком гіпертонічної хвороби та порушеннями структурно-функціональних показників серця і судинної стінки. Доведено, що антигіпертензивна терапія комбінацією препаратів лізиноприлу та карведилолу є ефективною незалежно від варіанту поліморфного маркера 2350 A/G гена ACE у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу.

Практичне значення результатів дослідження

Виявлені взаємозв'язки між рівнями оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну, гліпікану-4 у сироватці та розвитком ремоделювання міокарда і судинної стінки дозволяють лікарям-терапевтам, кардіологам, лікарям загальної практики – сімейної медицини оптимізувати ранню діагностику кардіоваскулярних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу та цукрового діабету 2 типу.

Визначені закономірності між рівнем гліпікану-4 сироватки крові та розвитком глюкометаболічних порушень дозволяють лікарю практичної ланки охорони здоров'я покращити діагностику та прогнозування інсулінорезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу, що допоможе вдосконалити первинну профілактику розвитку цукрового діабету 2 типу.

Запропонований спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу із застосуванням комбінації лізиноприлу та карведилолу дозволяє лікарям-терапевтам досягти цільових показників артеріального тиску за відсутності негативного впливу на глюкометаболічні показники.

Результати дослідження впроваджено в роботу ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» м. Харкова, КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ», КЗОЗ «Краснокутська ЦРЛ», КЗОЗ «Богодухівська ЦРЛ», КЗОЗ «Золочівська ЦРЛ», КЗОЗ «Валківська ЦРЛ», КЗОЗ «Дергачівська ЦРЛ», КЗОЗ «Мереф'янська ЦРЛ», «Центр первинної медико-соціальної допомоги Коломацького району».

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

Дисертаційну роботу виконано на сучасному науково-методологічному рівні. Наукові положення, висновки та рекомендації, представлені в дисертації, обґрунтовані даними інформативних і сучасних методів дослідження. Дослідження проведено на достатній кількості пацієнтів: обстежено 125 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, 2 ступеня, серед яких 64 пацієнта з супутнім плинном цукрового діабету 2 типу в стадії субкомпенсації. Контрольна група - 20 практично здорових осіб.

Обсяг і характер досліджень, досконала обробка матеріалу дозволяють вважати отримані дисертантом результати та висновки, що витікають з них, достовірними. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертації, повністю обґрунтовані, відповідають поставленим задачам і логічно пов'язані з фактичними даними, які отримані в процесі виконання роботи.

Вірогідність одержаних результатів підтверджується статистичною обробкою матеріалів дисертації, яка проведена з використанням кореляційного аналізу.

Положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі Аль-Травнех О.В., витікають із завдань, підтверджені результатами статистичної обробки і дозволяють вважати їх обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, в тому числі - 5 статей регламентованих як фахові видання України, 4 - статті у журналах іноземних держав, одна з яких входить до бази даних SCOPUS, 1 оглядова стаття, 10 публікацій у матеріалах і збірниках тез наукових конгресів, з'їздів і конференцій.

Автореферат написаний українською мовою, відповідає вимогам. Його зміст співпадає із змістом та основними положеннями дисертації.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому, зауваження щодо оформлення

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до існуючих вимог ДАК України, вона викладена сучасною літературною мовою.

Робота виконана за традиційною схемою і складається із анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики і методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних наукових джерел, що містить 156 друкованих праць, з них 109 - латиницею. Дисертація викладена на 170 сторінках, ілюстрована 47 таблицями та 11 рисунками.

У анотації викладена інформація на українській та англійській мовах, щодо основних результатів дослідження.

Переліку умовних скорочень висвітлює скорочення, які використані в тексті дисертації.

У Вступі викладено актуальність теми дисертації, сформульовано мету та завдання, наукову новизну і практичну значимість роботи, представлено методичні підходи для виконання досліджень.

Перший розділ присвячено огляду літератури, у якому висвітлено розвиток уявлень та наведений аналіз сучасних поглядів на проблему коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, роль дисбалансу гормонів жирової тканини у розвитку метаболічних та кардіоваскулярних порушень у хворих з коморбідністю. Також висвітлені дані про асоціацію поліморфних маркерів гена ангіотензинперетворюючого ферменту з розвитком гіпертонічної хвороби. Проаналізовано сучасні літературні дані, щодо використання у лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу лізиноприлу та карведилолу.

Розділ написаний достатньо докладно і свідчить про вміння автора аналізувати джерела сучасної наукової літератури.

У розділі 2.1. наведено докладну клінічну характеристику 125 пацієнтів із гіпертонічною хворобою з супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього.

У розділі 2.2. «Матеріали і методи дослідження» описані методи біохімічних, імуноферментних, молекулярно-генетичних та інструментальних досліджень.

У третьому розділі дисертант представляє результати власних досліджень.

Розділ 3.1. включає в себе отримані дані щодо, стану кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу.

У розділі 3.2. вивчено особливості адипокінового дисбалансу та глюкометаболичні порушення у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу.

Розділ 3.3. присвячений кореляційним взаємозв'язкам між показниками вуглеводного, ліпідного обміну і показниками ремоделювання міокарду та судинної стінки.

У розділі 3.4. визначено асоціації генетичного поліморфізму маркера 2350 A/G гена *ACE* з розвитком кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу.

Розділ 3.5. присвячений дослідженню ефективності включення комбінованої терапії лізиноприлом та карведилолом у стандартну схему лікування хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу, у залежності від поліморфізму маркера 2350 A/G гена *ACE*, що дозволило обґрунтувати доцільність використання цих препаратів у даної категорії хворих.

У четвертому розділі аналізуються та узагальнюються результати дисертаційного дослідження. Заключення є логічним завершенням усієї роботи.

Висновки логічно сформульовані на підставі результатів дисертаційної роботи, цілком відповідають поставленим задачам і відбивають погляд автора на досліджувану ним наукову проблематику.

Недоліки дисетації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

При ознайомленні з дисертаційною роботою у якості зауваження хотілося б відмітити, що деякі результати у таблицях, що присвячені власним дослідженням, було б доцільніше викласти у вигляді рисунків або діаграм.

Принципових зауважень немає, в цілому дисертація виконана на високому науковому рівні.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. Який патогенетичний механізм впливу цинк- α_2 -глікопротеїну на розвиток гіпертрофічних змін у міокарді хворих гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу?

2. Яке патогенетичне обґрунтування асоціації G алелю поліморфного маркера 2350 A/G гена ангіотензинперетворюючого фермента з структурно-функціональними параметрами міокарда?

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Аль-Травнех О.В. «Патогенетична та діагностична роль оментину, вісфатину, цинк- α_2 -глікопротеїну, гліпікану-4 в серцево-судинному ремоделюванні у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби, є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною працею.

Дисертація повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та внесеними змінами, затвердженими постановою Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015 року № 656, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:


завідувач кафедри терапії,

ревматології та клінічної фармакології

Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

*Відклик до
кадішньої ради
спев. вчено 7.09.18р.
п. секр. *

