

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,  
професора Хухліної Оксани Святославівни  
про дисертаційну роботу Бутової Тетяни Сергіївни  
«**Особливості поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового  
діабету 2 типу у постменопаузі у залежності від поліморфізму генів *ESR1* і  
*AR***», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04  
при Харківському національному медичному університеті МОЗ України  
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю  
«14.01.02 – внутрішні хвороби»

**1. Актуальність теми дисертаційної роботи.** Цукровий діабет (ЦД) є одним з найбільш поширених хронічних захворювань, яке стало серйозною проблемою для охорони здоров'я. При ЦД спостерігається зниження якості життя, розвиток значного спектру ускладнень, рання інвалідизація і висока летальність. У всіх країнах відзначається зростання захворюваності на ЦД. Чисельність хворих на ЦД наближається до 200 млн. осіб, причому основну частину (90%) пацієнтів складають хворі на ЦД типу 2.

ЦД набагато частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків аналогічного віку. Загальна поширеність ЦД у жінок, віком 55-64 роки на 60-70 % більше, ніж у чоловіків. При цьому частота виникнення ЦД значно зростає у жінок, віком старше 50 років. Відомо, що діабет викликає типові, пов'язані зі статтю, відмінності у частоті виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ). У жінок, віком 50-59 років, ЦД є істотнішим чинником ризику, ніж у чоловіків цього ж віку. Ризик розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, ожиріння та тяжких проявів ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок за наявності діабету в два рази вище, ніж за його відсутності. Кардіоваскулярна патологія розвивається у 69 % пацієток, які страждають на ЦД типу 2. При ССЗ у пацієток з ЦД смертність вища у порівнянні з особами, що не страждають на діабет. Після поправки на інші чинники ризику ССЗ коефіцієнт ризику розвитку кардіо-васкулярної патології при ЦД становить 2,4 для чоловіків і 3,5 для жінок. Таким чином, ЦД нівелює протективну роль естрогенів, яка має місце у жінок до менопаузи, щодо розвитку атеросклерозу, ССЗ, АГ. В основі розвитку ССЗ у пацієток постменопаузального віку лежить фізіологічне

зниження естрогенів у період менопаузи, що викликає збільшення числа факторів ризику атерогенезу. Але при цьому не має доступних нам літературних даних, які розкривають вплив відповідних варіантів поліморфізму генів на перебіг коморбідних АГ та ЦД типу 2 саме у періоді постменопаузи.

Вказані вище обставини доводять доцільність проведення досліджень у зазначеному напрямку, доцільність виконання даної дисертаційної роботи, визначили її мету і завдання. Вирішення зазначених питань є актуальним, оскільки відкриває нові підходи до оптимізації прогнозування перебігу артеріальної гіпертензії у поєднанні з ЦД типу 2 у постменопаузі шляхом вивчення патогенетичного аспекту поліморфізму генів ESR1 і AR, підвищення ефективності їх лікування.

**2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація Бутової Т.С. є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету за темою: «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0115U000993). Автор дисертаційного дослідження є співвиконавцем зазначеної теми.

**3. Достовірність та новизна основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій.** Сформульовані Т.С.Бутовою основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на використанні у наукових дослідженнях адекватних поставленим завданням методів дослідження для реалізації поставленої мети. Одержані автором результати проведених клінічних, біохімічних, імуноферментних та генетичних досліджень супроводжувались відповідним адекватним контролем. У роботі дисертант застосувала декілька ступенів статистичної обробки матеріалів достатньої глибини, включаючи параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики, кореляційний аналіз за допомогою спеціалізованих статистичних програм, що дає підстави оцінити отримані результати досліджень з позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення як

достовірні, чіткі та цілком аргументовані.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Автором вперше встановлені особливості перебігу АГ у поєднанні з ЦД типу 2 у жінок у період постменопаузи, розроблено спосіб прогнозування перебігу АГ на тлі ЦД типу 2 шляхом вивчення поліморфізму генів *ESR1* і *AR* та досягнуто підвищення ефективності їх лікування за допомогою додавання до традиційної терапії  $\alpha$ -ліпоевої кислоти. У результаті проведеного дослідження автором вперше отримано дані, що свідчать про наявність взаємозв'язку високої сили між вмістом у крові естрадіолу та дигідротестостерону із показниками ліпідного спектру крові та рівнем компенсації вуглеводного обміну, що вказує на наявність впливу саме концентрації статевих гормонів на рівень загального холестеролу, ліпопротеїнів високої та низької густини, триацилгліцеролів, глюкози, глікозильованого гемоглобіну в крові у жінок у постменопаузі, хворих на АГ і ЦД типу 2.

У роботі вперше, на підставі встановлення певного генотипу поліморфізму генів рецепторів естрогенів *ESR1* і андрогенів *AR*, охарактеризовано особливості змін умісту естрадіолу та дигідротестостерону у сироватці крові у жінок у постменопаузі, хворих на АГ та ЦД типу 2.

Розширено наукові дані щодо особливостей перебігу коморбідної патології: визначено зв'язок поліморфізму генів рецепторів естрогенів *ESR1* і андрогенів *AR* з характером клінічного перебігу АГ та ЦД типу 2 у постменопаузальний період. Наявність гетерозиготного ТС генотипу поліморфізму гену *ESR1* та «коротких» алелей гену *AR* асоціюється з негативними змінами метаболізму ліпідів (гіперліпідемія, дисліпідемія зі зростанням проатерогенних фракцій ліпопротеїнів), вуглеводів (гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну) та гемодинамічних показників, а також більш тяжким клінічним перебігом обох захворювань. Встановлено, що у жінок, хворих на АГ та ЦД типу 2 у постменопаузі достовірно переважає гетерозиготний ТС генотип поліморфізму Т397С гена *ESR1* та 19 СAG-повторів гену *AR* над гомозиготними ТТ і СС генотипами та іншими алелями СAG-повторів, що складає групу ризику виникнення та прогресування даної коморбідної патології.

Вищенаведені дані переконливо свідчать про новизну виконаного наукового дослідження. Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом на корисну модель «Спосіб генетичного прогнозування артеріальної гіпертензії на тлі цукрового діабету типу 2 у жінок у період постменопаузи».

**4. Практичне значення одержаних результатів, основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій.** Сформульовані Т.С.Бутовою основні наукові положення у дисертації мають практичну спрямованість. Вони суттєво доповнюють рівень знань щодо патогенезу взаємообтяження АГ та ЦД типу 2, що дозволить покращити діагностику та прогнозування перебігу за даної коморбідності. Практична цінність роботи, що розглядається, полягає у розумінні процесів, що відбуваються під час менопаузи в організмі жінок, хворих на АГ і ЦД типу 2, та вдосконаленні якості надання їм медичної допомоги лікарями практичної ланки охорони здоров'я, а саме: сімейними лікарями, терапевтами, кардіологами, ендокринологами.

Для використання у практичній діяльності запропоновано визначення генетичного поліморфізму генів рецепторів естрогенів і андрогенів. Наявність генетичних маркерів, а саме: гетерозиготного ТС поліморфізму Т397С гену *ESR1* і «коротких» алелей гену *AR* на тлі дефіциту естрадіолу та підвищеного рівня дигідротестостерону у сироватці крові може бути використано для розробки заходів індивідуальної профілактики розвитку поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та ЦД типу 2 та їх прогресування.

У роботі показано, що визначення гетерозиготного ТС поліморфізму Т397С гену *ESR1* і «коротких» алелей гену *AR* на тлі дисбалансу ліпідного спектру крові та статевих гормонів (естрадіолу та дигідротестостерону) асоціюється з тяжким перебігом АГ у поєднанні з ЦД типу 2 у жінок у постменопаузі і тому дозволяє удосконалити клінічний моніторинг перебігу захворювання.

Обґрунтовано доцільність застосування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти у жінок, хворих на АГ та ЦД у постменопаузі, на тлі стандартної терапії за схемою: 600 мг 1 раз на добу впродовж трьох місяців. Доведено, що застосування даної терапії достовірно оптимізує ліпідний спектр крові, сприяє компенсації ЦД типу 2, усуває клінічні

прояви коморбідного неалкогольного стеатозу печінки із нормалізацією активності аланінамінотрансферази.

Результати роботи впроваджені у практику лікувально-профілактичних закладів України: КЗОЗ «Харківський спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфаних) захворювань» м. Харків, кардіологічне та ендокринологічне відділення КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня - центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова, КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, КЗОЗ ЦПМСД м. Ізюм, КЗОЗ Шевченківська ЦРЛ, Чернівецька ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги».

**5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Для вирішення завдань дослідження автором було обстежено рандомізованим способом 137 жінок європеїдної раси, які проживають на території м. Харкова і Харківської області. Обстежені жінки знаходилися в ранній природній постменопаузі: 30 пацієнок із ЦД типу 2; 34 пацієнтки із АГ 2-3 ступеня; 42 жінки, хворі на АГ 2-3 ступеня та ЦД типу 2, 31 жінка з відсутністю ендокринних захворювань, нормальним артеріальним тиском та вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) нижче 6 %, які склали групи контролю.

Робота виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень Гельсінської декларації та чинного законодавства України про питання біоетики медичних досліджень. До аналізу залучено достатню кількість сучасної літератури (161 джерело) переважно іноземних авторів. З метою проведення досліджень ефективності та порівняння запропонованих автором програм лікувальної тактики, відповідно до принципів доказової медицини, була проведена рандомізація груп хворих за віком, ступенем та стадією АГ, ступенем компенсації вуглеводного обміну.

Використані методики є адекватними щодо поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень досліджень. Це дозволило автору отримати вірогідні результати, дійти обґрунтованих висновків. Об'єм проведених клініко-лабораторних, біохімічних, імуноферментних, генетичних,

інструментальних та статистичних досліджень, які характеризують хворих на АГ та ЦД типу 2 і ефективність застосування  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти у лікуванні хворих, засвідчує достатню обґрунтованість розроблених Т.С.Бутовою основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

#### **6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.**

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 24 наукові праці, з них 9 статей (5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 3 одноосібних роботи, 2 роботи – в іноземних журналах), 14 тез – в матеріалах вітчизняних та закордонних конференцій. Отримано деклараційний патент України на корисну модель. Усі наукові положення, висновки і практичні рекомендації знайшли своє відображення в опублікованих роботах.

Основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації та одержані результати, сформульовані у дисертації, доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях (НПК) в Україні: на НПК з участю міжнародних спеціалістів «Внесок молодих спеціалістів у розвиток медичної науки і практики» (Харків, 15 травня 2014); НПК з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження Д.К. Заболотного «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 21-22 квітня 2016); НПК з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (Харків, 21 квітня 2016); НПК з міжнародною участю «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 20 січня 2016); НПК «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід» (Чернівці, 14-15 квітня 2016); IV міжнародній НПК студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 21-22 квітня 2016); НПК «Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб» (Одеса, 2-3 червня 2016); НПК з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (П'ятнадцяті Данилевські читання)» (Харків, 10-11 березня 2016); «Медицина XXI століття» (Харків, 24 листопада 2016); всеукраїнській НПК «Сучасні погляди на

діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду" (Запоріжжя, 14-15 вересня 2017) та за кордоном: на LXXI міжнародній НПК студентів і молодих учених «Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації (Мінськ, 17-19 квітня 2017). Опубліковані праці свідчать про повноту викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

### **7. Оцінка змісту дисертації та її завершеності.**

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Дисертаційна робота Т.С.Бутової викладена на 129 сторінках машинописного тексту, написана за типовим зразком і складається з анотацій, вступу, огляду літератури за темою дисертації, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів одержаних результатів клінічних і параклінічних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних першоджерел, додатків. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно викладену дисертаційну роботу. Кожний розділ завершується коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал.

У **анотації** в стислій формі викладена вся інформація, представлена у дисертаційній роботі. Анотації оформлені згідно з вимогами МОН України щодо оформлення дисертаційних досліджень, у т.ч. англійською мовою.

У **вступі** автор розкриває сутність наукової задачі та її значення для медичної науки – внутрішньої медицини, підстави та вихідні дані для розробки обраної теми. Обґрунтовується актуальність теми, сформульовані мета, завдання дослідження, визначені об'єкт, предмет і методи дослідження, обґрунтовані новизна і практичне значення, визначено напрямки основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій.

У розділі 1, який є оглядом літератури, дисертант проводить аналіз літературних джерел, у яких висвітлені сучасні дані щодо відомих патогенетичних аспектів взаємовпливу коморбідних захворювань АГ та ЦД типу 2 у жінок в період постменопаузи залежно від стану поліморфізму генів рецепторів естрогенів та андрогенів. Літературний огляд, який складається з наступних підрозділів: «Асоціація поліморфізму гену рецепторів естрогенів *ESR1* з розвитком артеріальної гіпертензії і цукрового діабету типу 2» та «Асоціація поліморфізму гену рецепторів андрогенів *AR* з розвитком артеріальної гіпертензії і цукрового діабету 2 типу», сприймається, як єдиний узагальнюючий огляд, провідною лінією у якому є оцінка асоціації поліморфізму гену рецепторів естрогенів *ESR1* андрогенів *AR* з розвитком АГ і цукрового діабету типу 2. Огляд літератури підготовлений з використанням 161 літературного першоджерела. Отже, аналіз представленого огляду літератури свідчить про те, що дисертант ретельно опрацювала всю доступну літературу, яка стосується предмету дисертаційного дослідження із переважним аналізом джерел іноземних авторів. Наведений матеріал досить повно та критично розкриває сучасний рівень знань щодо ролі генетичних передумов виникнення та прогресування АГ та ЦД типу 2 у осіб жіночої статі в постменопаузальний період, вказує на високий рівень ерудиції автора.

У другому розділі «Матеріал і методи дослідження» (13 с.) представлена характеристика об'єктів дослідження, використаних автором методичних підходів і конкретних методик. Розділ присвячений характеристиці підгруп хворих, на основі чого доводиться їх репрезентативність, результати проведеного аналізу стану хворих на АГ та ЦД типу 2 в основній та групах контролю. Дослідження виконані на достатньому клінічному матеріалі. У наступному підрозділі дана повна та обґрунтована характеристика методів дослідження. Використання сучасних інструментальних, біохімічних методів дозволяє в повній мірі оцінити розвиток АГ та ЦД типу 2, які є об'єктом дослідження, оцінити діагностичну ефективність сучасних інструментальних, біохімічних, імуноферментних,



генетичних досліджень залежно від концентрації статевих гормонів у крові та поліморфізму генів їх рецепторів.

Останній підрозділ присвячений опису статистичних методів, які використовувались для обробки отриманих результатів. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою комп'ютерної програми із застосуванням сучасних параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати власних досліджень викладені в чотирьох розділах дисертаційної роботи.

У **третьому розділі** (4 с.) дисертантом вперше встановлені особливості клінічного перебігу та метаболічних змін у жінок, хворих на АГ та ЦД типу 2, а саме стану ліпідного та вуглеводного обміну в період постменопаузи. Захворювання на АГ у поєднанні з ЦД типу 2 у жінок у постменопаузі характеризується більш тяжким клінічним перебігом, високим рівнем систолічного артеріального тиску, більш несприятливими змінами глікемічного профілю та ліпідного спектру крові (зростання проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, дефіцит антиатерогенних фракцій), які залежать від наявності ТС поліморфізму гену ESR1 і «коротких» повторів гену AR ( $p < 0,05$ ). Наведені рисунки та таблиці ілюстративні, оформлені згідно з існуючими вимогами, значно полегшують сприйняття та розуміння фактичного матеріалу.

**Четвертий розділ** (17 с.) присвячений дослідженню змін гормонального профілю у жінок у періоді постменопаузи з коморбідною патологією: АГ та ЦД типу 2, зокрема, дослідженню вмісту естрадіолу та дигідротестостерону у сироватці крові і аналізом взаємозв'язку між рівнем даних гормонів у сироватці крові з метаболічними показниками у жінок у постменопаузі. У жінок, хворих на коморбідні АГ та ЦД типу 2 у постменопаузі спостерігалось більш істотне зниження вмісту естрадіолу та підвищення вмісту дигідротестостерону у сироватці крові, ніж за ізольованого захворювання на ЦД типу 2 або артеріальну гіпертензію ( $p < 0,05$ ). Також встановлено вірогідне підвищення активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, що, ймовірно, свідчить про розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ЦД, а може бути

наслідком впливу гепатотоксичних антигіпертензивних, гіполіпідемічних засобів, гіпоглікемізувальних засобів, які, звичайно, необхідно коригувати.

У п'ятому розділі (14 с.) висвітлені особливості розподілу генотипів поліморфізму генів рецепторів естрогенів *ESR1* і рецепторів андрогенів *AR* у жінок з коморбідними АГ та ЦД типу 2 у період постменопаузи; аналіз наявних типів поліморфізму генів *ESR1* і *AR* та їх взаємозв'язок із рівнем статевих гормонів у сироватці крові та метаболічними показниками у жінок, хворих на артеріальну гіпертензію та ЦД типу 2; клінічну характеристику жінок у період постменопаузи, хворих на АГ та ЦД типу 2 залежно від поліморфізму генів *ESR1* і *AR*. Основна новизна дисертаційної роботи Бутової С.М. торкається саме інформації, викладеної у цьому розділі. Зокрема, у пацієток у постменопаузі з АГ та ЦД типу 2 достовірно переважає гетерозиготний ТС поліморфізм T397C гену рецепторів естрогенів *ESR1* та алель з мінімальною кількістю САG-повторів гену рецепторів андрогенів *AR*, які мали найвищу силу кореляційного взаємозв'язку з рівнем статевих гормонів у сироватці крові. У жінок, хворих на АГ та ЦД типу 2 у період постменопаузи встановлення ТС поліморфізму гену рецепторів естрогенів і «коротких» послідовностей САG-повторів гену рецепторів андрогенів на тлі зниженого рівня естрогену та підвищеного дигідротестостерону у сироватці крові свідчить про можливість розвитку дисліпідемії та підвищення рівня печінкових амінотрансфераз.

Шостий розділ (10 с.) присвячений дослідженню ефективності комплексної терапії хворих на АГ та ЦД типу 2 у постменопаузі із додатковим призначенням  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти. Встановлено, що додавання до стандартного лікування метаболічної терапії, а саме трьох місячного курсу лікування  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою у хворих жінок у постменопаузі з поєднаною патологією (АГ 2-3 ступеня і ЦД типу 2), достовірно сприяє оптимізації ліпідного гомеостазу, глікемічного профілю крові, усуває прояви дисметаболічного та медикаментіндукованого цитолізу гепатоцитів та виявляє гепатопротектерну дію у даній когорті хворих. Отримані в динаміці лікування результати показали, що дана програма є більш

ефективною за традиційну відносно корекції метаболічних передумов прогресування АГ та розвитку ускладнень ЦД типу 2.

**В аналізі та узагальненні одержаних результатів** досліджень (11 с.) підведений підсумок проведених досліджень, виділені основні моменти та найбільш суттєві результати, що відображають отримані автором дані. Дисертант всебічно підійшла до обговорення отриманих результатів з використанням відомих з літератури фактів.

Робота вдало завершується висновками і практичними рекомендаціями, які у лаконічній формі відображають основні наукові положення та одержані результати проведених клінічних і параклінічних досліджень та є логічним завершенням дисертаційної роботи. Висновки дисертаційної роботи є конкретними і безпосередньо впливають із отриманих автором результатів та змісту роботи, сформульовані чітко, повністю відповідають поставленим завданням та володіють безумовною науковою новизною. Сформульовані автором практичні рекомендації відповідають результатам проведеного дослідження, підлягають впровадженню в практику охорони здоров'я.

Список використаних джерел літератури включає 161 першоджерело, з яких 62 – кирилицею, 99 – латиною. Більшість літератури опублікована в останні 5–10 років.

Дисертація написана літературною українською мовою, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Характеризуючи дисертаційну роботу Бутової Т.С., необхідно відмітити, що авторкою проведено глибоке за змістом та важливе у теоретичному і науково-практичному плані дослідження. Дисертацію Бутової Т.С. можна вважати завершеною науковою роботою, яка виконана особисто дисертантом. Оформлення дисертаційної роботи в цілому відповідає існуючим вимогам. Автореферат повністю відповідає змісту дисертаційної роботи.

## 8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення:

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Бутової Тетяни Сергіївни в цілому, хочу відмітити, що є окремі недоліки, а саме:

1. У роботі зустрічаються граматичні та стилістичні помилки.
2. При формулюванні діагнозу цукрового діабету прийнято вказувати «ЦД типу 2», а не «ЦД 2 типу».

Суттєвих зауважень до роботи немає. При детальному ознайомленні зі змістом роботи виникло ряд запитань до автора дисертації:

1. Чому в дослідження ви включили жінок, хворих саме на АГ 2-3 ступеня та ЦД типу 2? Чи враховували ви стадію АГ, яка була в обстежених жінок у групах порівняння?

2. Ви вказуєте на підвищення активності ферментів аланін- та аспартатамінотрансфераз у хворих на АГ та ЦД типу 2. Як ви пояснюєте генез цих змін?

3. Чому для оптимізації лікування хворих на АГ та ЦД типу 2 Ви використовували саме альфа-ліпоєву кислоту? Які саме з очікуваних та плейотропних ефектів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти ви підтвердили чи встановили вперше?

4. Чи рекомендуєте Ви призначення замісної терапії естрогенами жінкам у період менопаузи за коморбідності АГ із ЦД типу 2?

**9. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань”, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук:**

Дисертаційна робота Бутової Тетяни Сергіївни «Особливості поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу у постменопаузі у залежності від поліморфізму генів *ESR1* і *AR*» є завершеною, самостійною науковою працею, яка містить науково обґрунтовані результати, що вирішують актуальне наукове завдання сучасної внутрішньої медицини щодо визначення особливостей перебігу артеріальної гіпертензії у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 у жінок у період постменопаузи, удосконалення прогнозування їх перебігу

шляхом вивчення патогенетичного впливу поліморфізму генів рецепторів *ESR1* і *AR*, а також підвищення ефективності лікування. Робота має суттєве значення для наступних галузей клінічної медицини: внутрішньої медицини, сімейної медицини, а також галузей кардіології та ендокринології.

Безумовна актуальність теми, достатній науково-методичний рівень проведеного дослідження, одержані наукова новизна, теоретичне й практичне значення отриманих результатів та впровадження їх у практику охорони здоров'я дають можливість дійти висновку про те, що дисертаційна робота Бутової Т.С. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) відносно кандидатських дисертацій за спеціальністю «14.01.02 – внутрішні хвороби», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,

завідувач кафедри внутрішньої медицини,

клінічної фармакології та професійних хвороб

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний  
університет МОЗ України»,

доктор медичних наук, професор

О.С. Хухліна

