

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача відділом артеріальної гіпертонії
Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України» (м. Харків), доктора медичних наук, професора

Коваля Сергія Миколайовича

на дисертаційну роботу Бутової Тетяни Сергіївни на тему:

**«ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ПОСТМЕНОПАУЗІ
У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ *ESR1* І *AR*»**,

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу і артеріальна гіпертензія (АГ) синергійні захворювання, які призводять до надзвичайно швидкого розвитку різних ускладнень. Підвищення артеріального тиску виявляється у 80% хворих з ЦД 2-го типу. Поєднанні у одного і того ж пацієнта ЦД і АГ є ризиком розвитку ішемічної хвороби серця в 2-4 рази, інсульту - в 2-3 рази, повної втрати зору - в 10-25 разів, уремії - в 15-20 раз, гангрени нижніх кінцівок - в 20 разів.

Особливістю формування АГ та ЦД у жінок в період переходу від репродуктивного стану до постменопаузи є реалізація патогенетичних механізмів на тлі формування змін статевих гормонів, що виражається у своєрідності патофізіологічних механізмів і певної специфіки клінічної картини захворювання. Недооцінка сукупності патології нерідко призводить до помилкової трактуванні окремих проявів, наприклад АГ та ЦД, в той час як тільки багатофакторний підхід до розуміння патогенетичних механізмів, перебігу, діагностики, а в подальшому до лікування та профілактики, може повноцінно і максимально ефективно впливати на основні показники здоров'я жінок. Актуальність проблеми підкреслюється і тим, що в більшості розвинених країн значно зросла частка жінок в постменопаузі і питання медико-соціальної

реабілітації таких пацієнток стали об'єктом особливої уваги лікарів. Більшість жінок глибоко переживають настання постменопаузи, оскільки в цей період нерідко виникають серйозні проблеми зі здоров'ям. Постменопауза, не будучи захворюванням, порушує існуючу ендокринну рівновагу в організмі. Дисбаланс гормонів призводить до різкого зростання різних захворювань у жінок в даний період, ускладнення яких нерідко стають основною причиною смерті.

Саме цим питанням присвячено дану дисертаційну роботу, що власне і обумовлює її своєчасність.

У зв'язку із вище викладеним, дисертаційна робота Бутової Тетяни Сергіївни, яка мала на меті вивчити: визначення особливості перебігу, оптимізацію прогнозування та лікування артеріальної гіпертензії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у постменопаузі шляхом вивчення патогенетичного аспекту поліморфізму генів *ESR1* і *AR*.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках фрагментів науково-дослідних роботи кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0115U000993).

Здобувачем особисто проведено моніторинг наукових видань, здійснено відбір хворих за обраною тематикою, сформовано базу даних для проведення статистичної обробки результатів обстеження та проведено їх аналіз.

Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому статистичному і клінічному матеріалі. Для вирішення поставлених в дисертаційній роботі задач було обстежено 137 жінок європеїдного походження, у тому числі 30 пацієнток ЦД 2 типу, 34 пацієнтки хворих на АГ 2-3 ступеня, 42 пацієнтки з АГ 2-3 ступеня та ЦД 2 типу та 31 практично здорова жінка контрольної групи. Встановлення діагнозу та розподіл

хворих на клінічні групи проводився у відповідності з сучасним класифікаціям. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для одержання достовірних результатів. Методи досліджень, які застосовані у роботі, є стандартними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань. Наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертації науково обґрунтовані й логічно випливають з результатів досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на наступні результати, що мають вагому наукову новизну. Отримані дані, щодо наявності високого кореляційного зв'язку естрадіолу та дигідротестостерону із показниками ліпідного та вуглеводного обміну, що свідчить про вплив концентрації даних статевих гормонів на рівень загального холестерину, ліпопротеїдів високої та низької щільності, триглицеридів, глюкози, глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові у жінок у постменопаузі, хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет.

Уперше охарактеризовано різницю вмісту естрадіолу та дигідротестостерону у сироватці крові в залежності від наявності певного генотипу поліморфізму генів рецепторів естрогенів *ESR1* і андрогенів *AR* у жінок у постменопаузі, які хворіють на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу.

Доповнено наукові дані щодо особливостей перебігу коморбідної патології: визначено зв'язок поліморфізмів генів рецепторів естрогенів *ESR1* і андрогенів *AR* з характером клінічного перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу у постменопаузальний період. Наявність гетерозиготного TC генотипу поліморфізму гену *ESR1* та «коротких» алелей гену *AR* асоціюється з негативними змінами метаболізму ліпідів, вуглеводів та гемодинамічних показників, а також більш тяжким клінічним перебігом захворювань.

Доведено, що у жінок, хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу у постменопаузі достовірно переважає гетерозиготний TC генотип

поліморфізму T397C гена *ESR1* та 19 CAG-повтори гену *AR* над гомозиготними TT і CC генотипами та іншими алелями CAG-повторів, що є групою ризику виникнення даної коморбідної патології.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель: Пат. 118700 Україна, МПК G01N 33/49 (26.01) Спосіб генетичного прогнозування артеріальної гіпертензії на тлі цукрового діабету 2 типу у жінок в період постменопаузи. / Журавльова Л.В., Бутова Т.С.; заявник і патентовласник Харківський національний медичний університет. № u 2017 01240; заявл. 10.02.2017; опубл. 28.08.2017. Бюл. №16.

Практичне значення результатів дослідження

Розуміння процесів, що відбуваються в організмі під час менопаузи у хворих жінок на АГ та ЦД 2 типу, вдосконалює якість надання медичної допомоги лікарями практичної ланки охорони здоров'я, а саме: сімейними лікарями, терапевтами, кардіологами, ендокринологами.

Наявність генетичних маркерів, а саме: гетерозиготного TC поліморфізму T397C гену *ESR1* і «коротких» алелей гену *AR* на фоні дефіциту естрадіолу та підвищеного рівня дигідротестостерону у сироватці крові може бути використано для розробки заходів індивідуальної профілактики з розвитку поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу.

Визначення гетерозиготного TC поліморфізму T397C гену *ESR1* і «коротких» алелей гену *AR* на тлі порушення балансу ліпідів та статевих гормонів (естрадіолу та дигідротестостерону) асоціюється з тяжким перебігом артеріальної гіпертензії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у жінок у постменопаузі і, таким чином, дозволяє удосконалити клінічний моніторинг перебігу захворювання.

Показана доцільність застосування у хворих жінок на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет у постменопаузі на фоні стандартної терапії α -ліпоєвою кислотою (АЛК) за схемою: 600 мг 1 раз на добу протягом трьох місяців, оскільки застосування даної терапії достовірно нормалізує клінічні прояви захворювання та рівень аланінамінотрансфераз.

Результати роботи впроваджені у практичну роботу 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, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці.

Матеріали дисертації використовуються у науково-педагогічному процесі кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, кафедри загальної практики та сімейної медицини Запорізького державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Результати дисертації можуть використовуватися у всіх лікувально-профілактичних закладах загальної мережі і спеціалізованих відділеннях та закладах, на яких покладено завдання виявлення, діагностики та лікування хворих на АГ та ЦД 2 типу.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті відповідає вимогам МОН України. Матеріали дисертаційної роботи висвітлені у 24 друкованих наукових працях: 9 статей (5 статей у виданнях, рекомендованих МОН України, з них 3 одноосібних роботи, 2 роботи – в іноземних журналах), 14 тез в матеріалах вітчизняних та закордонних конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель

Публікації автора цілковито розкривають основний зміст дисертації. Результати, викладені в публікованих працях та в авторефераті, ідентичні наведеним у дисертаційній роботі. Автореферат відображає всі основні положення дисертації. Апробація матеріалів дисертації розкриває її зміст.

Структура та зміст дисертації.

В дисертаційному дослідженні автор поставив мету – визначення особливості перебігу, оптимізація прогнозування та лікування артеріальної гіпертензії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у постменопаузі шляхом вивчення патогенетичного аспекту поліморфізму генів *ESR1* і *AR*. З цієї мети логічно випливають 5 задач дослідження, всі з яких реалізовані.

Дисертація складається із анотації, переліку умовних скорочень, вступу, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій.

В анотації міститься інформація англійською мовою про мету і задачу дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача та публікації.

У Переліку умовних скорочень містяться скорочення, які зустрічаються в тексті.

У Вступі викладена актуальність, зв'язок з науковими програмами, мета і задача дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна, обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове і практичне значення, особистий внесок здобувача, апробація результатів дослідження, публікації.

У розділі 1 "Сучасний погляд на поєднаний перебіг артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу у постменопаузі". У 2 підрозділах висвітлено питання особливостей асоціації поліморфізму гену рецепторів естрогенів *ESR1* та андрогенів *AR* з розвитком артеріальної гіпертензії і цукрового діабету 2 типу.

Огляд літератури в цілому написаний достатньо чітко. В ньому віддзеркалені проблеми, з яких випливає дисертаційна робота, а також доводить, що дисертант вміє аналізувати літературу.

Розділ 2 "Матеріали та методи дослідження" містить 4 підрозділи, в яких висвітлені усі методики досліджень, які зустрічатимуться у подальших розділах та методи статистичної обробки отриманих результатів.

Для досягнення мети та реалізації завдань дисертаційного дослідження було обстежено 137 жінок європеїдного походження, у тому числі 30 пацієнок ЦД 2 типу, 34 пацієнтки хворих на АГ 2-3 ступеня, 42 пацієнтки з АГ 2-3 ступеня та ЦД 2 типу та 31 практично здорова жінка контрольної групи. Усі методи дослідження сучасні й відповідають меті та поставленим задачам.

Розділ 3 «Характеристика метаболічних змін у жінок у постменопаузі хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу», який складається з підрозділів, висвітлює стан вуглеводного та ліпідного обміну у жінок у постменопаузі.

Розділ 4 «Зміни гормонального стану у жінок у періоді постменопаузі з коморбідною патологією». В даному розділі дисертантом було відмічені зміни статевих гормонів у хворих, як на коморбідну патологію артеріальна гіпертензія та цукровий діабет 2 типу, так і при наявності захворювання на артеріальну гіпертензію або цукровий діабет 2 типу. Було виявлено, що більш виражені зміни андрогенів у хворих на ЦД 2 типу, для АГ 2-3 ступеню більш характерні зміни естрадіолу, а при поєднаній патології виявляється ще більші достовірні патологічні зміни, котрі впливають на вуглеводний та ліпідний обміни.

*Розділі 5 «Поліморфізм генів *ESR1* і *AR* у жінок з коморбідною патологією у постменопаузному періоді». Даний розділ складається з п'яти підрозділів. У даному розділі автором було доведено, що у хворих на ЦД 2 типу та АГ 2-3 ступеню характерні відповідні генотипи, які впливають на зміну рівня статевих гормонів у сироватці крові.*

У розділі 6 «Комплексна терапія хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу у постменопаузі». У результаті проведеного дослідження автором виявлені зміни з боку печінки. Автором було запропоновано спосіб терапії з доданням до стандартної комплексної терапії АЛК. Було показано відповідний позитивний ефект від використання АЛК.

В розділі *"Аналіз і узагальнення результатів дослідження"* проведено узагальнення отриманих результатів дослідження. Узагальнення результатів дозволяє краще обґрунтувати отримані висновки.

"Висновки" (всього 6) впливають із поставлених задач та мети дослідження.

"Практичні рекомендації" (всього 3) відповідають результатам проведеного дослідження.

"Список використаних джерел" містить 161 джерело, з яких 99 – латиницею. Більшість літератури опублікована в останні 5–10 років.

Оцінка ілюстративного матеріалу. Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками. Весь використаний ілюстративний матеріал дозволяє краще зрозуміти суть дисертаційної роботи.

Дисертація написана літературною українською мовою. В цілому дисертація за структурою, змістом, логікою викладання і оформленням не викликає зауважень.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автореферату немає. Недоліки дисертації, що стосувалися змісту, редагування задач, висновків і практичних рекомендацій, стилістичних та граматичних помилок були виправлені дисертантом на етапі попереднього рецензування роботи в процесі апробації дисертації. Зауваження не носять принципового характеру і, у цілому, не впливають на якість проведеного наукового дослідження. У ході аналізу наукового дослідження виникли окремі питання, що є цікавими для дискусії:

1. Чому ви досліджували у хворих на АГ та ЦД 2 типу у постменопаузі саме естрадіол та дигідротестостерон?

3. Які генотипи досліджуваними вами поліморфізмів генів специфічні для артеріальної гіпертензії та цукрового діабету?

Вказані питання не впливають на цінність отриманих результатів та висновків дослідження, що дозволяє дати позитивну оцінку даній науково-практичній роботі.

Висновок

Дисертаційна робота Бутової Т.С. на тему: «Особливості поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу у постменопаузі у залежності від поліморфізму генів *ESR1* і *AR*», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби є завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому методологічному рівні, яка вирішує конкретну сучасну науково-прикладну проблему внутрішньої медицини – визначення особливості перебігу та прогнозування артеріальної гіпертензії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у постменопаузі шляхом вивчення патогенетичного аспекту поліморфізму генів рецепторів естрогенів *ESR1* і генів рецепторів андрогенів *AR*. За своєю актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, обґрунтованістю і достовірним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях, обсягом виконаного дослідження та практичним значенням одержаних результатів відповідає вимогам відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року, щодо кандидатських дисертації, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02. – внутрішні хвороби

Офіційний опонент,

завідувач відділом артеріальної гіпертензії

ДУ «Національний інститут

терапії імені Л.Т.Малої НАМН України»,

д.мед.н., професор



С.М. Коваль