

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Іванченко Світлани Володимирівни «Роль хемерину, несфатину-1 в клінічному перебігу гіпертонічної хвороби з ожирінням», 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

Артеріальна гіпертензія (АГ), незважаючи на певний успіх у вивченні її патогенезу, клініки та лікування, залишається одним із розповсюджених та прогностично несприятливих серцево-судинних захворювань як України так і в усьому світі. Останнім часом значну увагу приділяють проблемі поєданого перебігу АГ, обтяженої різними факторами ризику, серед яких важливе місце займає ожиріння. Така асоціація значно підвищує ризик ускладненого перебігу захворювання, інвалідизації та смертності населення, що обумовлено більш швидким розвитком уражень органів-мішеней внаслідок синергичного негативного впливу даних станів.

Згідно результатам експериментальних і клінічних наукових досліджень впродовж останнього десятиліття, ожиріння розцінюється як хронічний запальний процес, що супроводжується інфільтрацією жирової тканини іммунокомпетентними клітинами та чітко корелює зі ступенем ожиріння. В даний час встановлено, що жирова тканина продукує значну кількість гормоноподібних речовин, медіаторів, цитокинів та хемокинів, які приймають участь у запальних реакціях як на локальному так і на системному рівнях. Все частіше імунні механізми також описують в патогенезі АГ. За даними низки досліджень порушення клітинного та гуморального ланок імунітету зі збільшенням концентрації маркерів запалення сироватки крові виявлено навіть на початкових етапах розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) у ранніх стадіях ураження стінки судин при АГ. Доведеним на сьогодні є роль підвищеної

активності деяких прозапальних цитокинів (фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін -6 та інших) у процесах патологічного ремоделювання серцево-судинної системи при ГХ, атеросклерозі, хронічній серцевій недостатності. У той же час, роль низки цитокинів у цих процесах залишається мало вивченою. Серед описаних в останні роки адипокинів особливу увагу привертають маркери запалення, до яких відносять хемерин та несфатин-1. Так, існують дослідження на тваринах щодо ролі цих цитокинів у формуванні серцево-судинної патології та метаболічних розладів. Водночас кількість клінічних досліджень не така велика, а отримані дані потребують уточнення. Саме цим питанням і присвячено дисертаційну роботу Іванченко С.В., що обумовлює її актуальність і своєчасність.

#### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Напрямок роботи входить до тематичного плану Харківського національного медичного університету як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки «Роль новітніх біомаркерів метаболізму жирової тканини в оцінці серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням» (номер держреєстрації: 0116U004988).

#### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Дисертантом уперше проведено клінічне дослідження щодо комплексного вивчення рівню хемерину, несфатину-1, параметрів добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) та холтерівського моніторингу електрокардіограми (ХМ ЕКГ), показників ліпідного та вуглеводного метаболізму, антропометричних параметрів, клінічних характеристик у пацієнтів із ГХ, що асоційована з ожирінням. Отримано результати, що свідчать про значення імунозапальних процесів у патогенезі ГХ та найбільшу їх вираженість за наявності ожиріння I ступеня, а саме – вірогідне підвищення вмісту хемерину і несфатину-1 сироватки крові у хворих з АГ з найвищими рівнями хемерину та несфатину-1 у осіб з ізольованою ГХ, вірогідно вищим вмістом сироваткового

хемерину, але нижчим несфатину-1 у пацієнтів з ожирінням I ступеню. Показано найбільш сприятливий клінічний перебіг захворювання у кластерах з найнижчими значеннями обох цитокинів або відносно низьким вмістом хемерину й високим несфатину-1. Доповнено наукові дані щодо ролі хемерину як потенційного маркеру раннього ураження нирок. Отримано результати, що підкреслюють взаємозв'язок зміни сироваткового рівня хемерину з особливостями параметрів ДМАТ, які використовують для оцінювання серцево-судинного ризику, а саме – вищими значеннями денної варіабельності АТ, величини та швидкості ранкового підвищення АТ, індексу ранкових годин. У хворих на ГХ з надлишковою масою тіла та ожирінням визначено взаємозв'язок між вмістом хемерину сироватки крові й маркерами симпатичної гіперактивації – потужністю LF компоненту варіабельності серцевого ритму, відношенням LF/HF, загальною кількістю шлуночкових екстрасистол. Показано взаємозв'язок між сироватковим вмістом несфатину-1 та показниками загальної добової ВСР: SDNN 24, SDANN 24. Виявлено взаємозв'язок між маркерами метаболізму жирової тканини хемерину й несфатину-1 та показниками вуглеводного і ліпідного обмінів, визначено їх патогенетичний вплив на розвиток метаболічних розладів. Визначено вірогідно вищий рівень інсуліну сироватки крові натщесерце та питому вагу осіб із синдромом ІР у групах з ожирінням, що супроводжується вірогідним зниженням сироваткового вмісту хемерину, у хворих з II-III ступенем ожиріння. Доведено, що зростання сироваткового рівня хемерину у хворих з ожирінням асоціюється з несприятливими змінами метаболізму ліпідів. Підвищення вмісту несфатину-1 сироватки крові у хворих з ізольованою ГХ супроводжується позитивними змінами показників ліпидограми, а саме – зниженням рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів дуже низької щільності.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Завдяки проведеним науковим дослідженням отримано нові дані про роль хемерину у якості маркеру потенційно несприятливого клінічного перебігу у хворих на ГХ, висвітлено зв'язок його високих сироваткових рівнів із

порушенням функції нирок – органу-мишені при АГ, змінами параметрів ДМАТ та ХМ ЕКГ, що відповідають високому серцево-судинному ризику. Водночас, підвищення сироваткової концентрації несфатину-1 визначено як прогностичний маркер сприятливого перебігу АГ. Отримані результати розширюють уявлення про роль порушень цитокінового профілю, а саме дисбалансу сироваткової концентрації маркерів метаболізму жирової тканини хемерину та несфатину-1 у розвитку порушень метаболізму ліпідів та вуглеводів.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що у пацієнтів із ГХ та супутнім ожирінням проведення комплексного обстеження з оцінюванням параметрів ДМАТ та ХМ ЕКГ та розподілу концентрацій хемерину й несфатину-1 сироватки крові дає змогу розширити можливості ранньої діагностики та покращити прогнозування клінічного перебігу, що запобігає розвитку ускладнень та інвалідизації хворих зазначеної когорти.

### **Ступінь обґрунтування та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційну роботу виконано на сучасному науково-методичному рівні. Наукові положення, висновки та рекомендації автора базуються на результатах клінічних та інструментальних обстежень, аналізу біохімічних та імуноферментних досліджень. Проведено обстеження 102 хворих на ГХ (з них 48 пацієнтів з ожирінням та 33 – із надлишковою масою тіла), а також 12 відповідних за віком і статтю осіб контрольної групи.

Обсяг і характер досліджень, досконала обробка матеріалу дозволяють вважати отримані пошукувачем 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 одержаними фактичними даними, які отримані в процесі виконання дисертаційної роботи.

Вірогідність одержаних результатів підтверджується статистичною обробкою матеріалів дисертації, яка проведена з використанням сучасних методів

(таких, як кластерний аналіз). Описова статистика, порівняння груп пацієнтів та кореляційний аналіз проведені з використанням непараметричних критеріїв, що дозволяє уникнути впливу особливостей розподілу на достовірність розрахунків, що проводяться.

Положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі Іванченко С.В., витікають із завдань, підтверджені результатами статистичної обробки і дозволяють вважати їх обґрунтованими і достовірними.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць, у яких повністю викладено основні положення дисертації. З них 7 статей: 5 у фахових наукових виданнях, що рекомендовано МОН України (одноосібно – 1), 2 у зарубіжних фахових виданнях; 11 тез у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій та конгресів.

Автореферат написаний українською мовою, відповідає сучасним вимогам, викладений на 22 сторінках. Його зміст співпадає зі змістом та основними положеннями дисертації.

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

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 176 сторінках комп'ютерного тексту. Складається із анотації, списку наукових праць, опублікованих за темою дисертації, вступу, огляду літератури, розділу, в якому висвітлено об'єкт і методи дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Роботу ілюстровано 23 рисунками, 27 таблицями. Перелік використаної літератури містить 229 найменувань, з них 42 кирилицею, 187 латиницею.

У «Вступі» викладено актуальність теми дисертації, сформульовано мету та завдання, наукову новизну, 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 ГХ з ожирінням, значення методик ДМАТ та ХМ ЕКГ в прогнозуванні клінічного перебігу у хворих з хворобами системи кровообігу, роль жирової тканини в регуляції енергетичного гомеостазу організму, а також відомі на сьогодні дані щодо фізіологічної та патофізіологічної ролі хемерину й несфатину-1. Розділ написаний достатньо докладно і свідчить про вміння автора аналізувати джерела сучасної наукової літератури.

У другому розділі «Об'єкт і методи дослідження» представлено дані про розподіл досліджуваних клінічних груп та використані класифікації. Докладно викладений матеріал щодо використаних у роботі методик ДМАТ та ХМ ЕКГ. Описані методи біохімічних та імуноферментних досліджень, методи статистичної обробки результатів.

У третьому розділі дисертації автором наведено докладну клінічну характеристику 102 пацієнтів із ГХ з наявністю ожиріння та без такого, яких було включено до дослідження. Показано асоціацію наявності та прогресування ожиріння з вищим рівнем артеріального тиску, а також частішим розвитком ураження органів-мішеней. Значно підвищеною порівняно з загальною популяцією у таких пацієнтів була також частота виявлення ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, в тому числі застійної її форми. Більш вираженими були порушення ліпідного обміну. Описані зміни підкреслюють актуальність проведення досліджень у даній категорії пацієнтів з метою покращення ранньої діагностики ускладнень і своєчасної ініціації відповідного лікування.

Четвертий розділ присвячено вивченню особливостей параметрів ДМАТ у хворих на ГХ залежно від наявності і ступеня ожиріння. Показано, що у пацієнтів із ожирінням характерним є вірогідно вищі індекс і нормований індекс площі навантаження діастолічним тиском, значення денної і нічної варіабельності діастолічного тиску, індекс ранкових годин та зміна добового біологічного ритму артеріального тиску за типом «non-dipper», що свідчить про підвищений ризик

раннього ураження органів-мішеней і розвитку церебральних судинних катастроф.

П'ятий розділ присвячено вивченню особливостей параметрів ХМ ЕКГ у хворих на ГХ. Висвітлено зв'язок між наявністю ожиріння та підвищенням питомої ваги хворих із шлуночковими порушеннями ритму високих градацій, які можна розцінювати як потенційно злоякісні або злоякісні згідно з ризик-стратифікацією за J.T. Bigger. Показано зниження значень SDNN 24 та rMSSD, загальної потужності (TF) за рахунок HF компоненту спектру, підвищення середньодобової ЧСС та індексу вагосимпатичної взаємодії (LF/HF), ригідність циркадного ритму серця (вираженість якої залежить від наявності та ступеня ожиріння) у пацієнтів із ГХ та надлишковою масою тіла або ожирінням.

Шостий розділ присвячено дослідженню сироваткових рівнів маркерів метаболізму жирової тканини хемерину й несфатину-1 у хворих на ГХ, виявленню взаємозв'язків їх концентрації з клінічними характеристиками, функціональним станом нирок – органу-мішені при АГ, параметрів ДМАТ та ХМ ЕКГ, показників ліпідного та вуглеводного обмінів. Виявлено зростання рівнів обох цитокінів у всіх групах хворих на ГХ із найвищими рівнями хемерину та несфатину-1 у осіб з ізольованою ГХ, вірогідно вищим вмістом сироваткового хемерину, але нижчим несфатину-1 у пацієнтів з ожирінням I ступеню. Показано найбільш сприятливий клінічний перебіг захворювання в кластерах із нижчими значеннями обох цитокінів або відносно низьким вмістом хемерину й високим несфатину-1. Досліджено взаємозв'язок між сироватковим рівнем хемерину та ураженням нирок. Визначено вірогідно вищий рівень хемерину сироватки крові у хворих на ГХ з нижчою швидкістю клубочкової фільтрації незалежно від індексу маси тіла. Вивчено взаємозв'язок змін сироваткових рівнів хемерину та несфатину-1 з особливостями параметрів ДМАТ та ХМ ЕКГ. Показано вірогідно вищий сироватковий вміст хемерину у хворих на ГХ з підвищенням значень денної варіабельності АТ, величини та швидкості ранкового підвищення АТ, індексу ранкових годин. У хворих на ГХ з надлишковою масою тіла та ожирінням визначено взаємозв'язок між вмістом

хемерину сироватки крові й маркерами симпатичної гіперактивації – потужністю LF компоненту варіабельності серцевого ритму, відношенням LF/HF та, як можливий наслідок, загальною кількістю шлуночкових екстрасистол. Показано взаємозв'язок між сироватковим вмістом несфатину-1 та показниками загальної добової BCP: SDNN 24, SDANN 24. Виявлено взаємозв'язок між маркерами метаболізму жирової тканини хемерину й несфатину-1 та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, визначено їх патогенетичний вплив на розвиток метаболічних розладів. Визначено вірогідно вищий рівень інсуліну сироватки крові натщесерце та питому вагу осіб із синдромом IP у групах з ожирінням, що супроводжується вірогідним зниженням сироваткового вмісту хемерину, у хворих з II-III ступенем ожиріння. Доведено, що зростання сироваткового рівня хемерину у хворих з ожирінням асоціюється з несприятливими змінами метаболізму ліпідів. Водночас підвищення вмісту несфатину-1 сироватки крові у хворих з ізольованою ГХ супроводжується зниженням рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів дуже низької щільності. Таким чином, визначення сироваткових рівнів означених цитокінів дозволяє розширити можливості ранньої діагностики та покращити прогнозування клінічного перебігу у хворих зазначеної когорти.

Третій, четвертий, п'ятий та шостий розділи власних досліджень написано чітко, матеріал представлений в повному обсязі, розділи достатньо ілюстровані таблицями та рисунками.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» викладаються одержані результати дисертаційної роботи, проведений їх порівняльний аналіз з даними сучасної наукової літератури, зроблені конкретизуючі висновки, що витікають із завдань дослідження та повністю відображають його результати.

#### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли наступні зауваження:

1. В розділах власних досліджень доцільно вказувати перспективи подальших досліджень.



2. Деякі таблиці у розділах дисертації, що присвячені власним дослідженням, перевантажені інформацією, що виглядала б більш інформативно у вигляді рисунків або діаграм.

3. У розділі, що присвячений аналізу та узагальненню отриманих даних, слід було б більш широко проводити порівняння власних результатів із тими, що наводять інші дослідники.

Ці зауваження не є принциповими та не зменшують значення даного наукового дослідження. В цілому, дисертація виконана на високому науковому рівні.

В порядку дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. Як ви можете пояснити підвищення сироваткового вмісту несфатину-1 у хворих на ГХ з нормальною масою тіла та вірогідно нижчий вміст цього цитокіну у хворих з ожирінням I ступеню?

2. Яким чином впливає наявність ожиріння у хворих на ГХ на зміни показників варіабельності серцевого ритму?

#### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Іванченко С.В. «Роль хемерину, несфатину-1 в клінічному перебігу гіпертонічної хвороби з ожирінням» подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною працею.

Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які у сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми.

Дисертація оформлена відповідно стандарту та відображає особистий внесок автора.

Дисертація повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 та внесеними змінами, затвердженими постановою Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015 р. № 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



Оларін О.А.