

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук,  
старшого наукового співробітника, завідувача відділу атеросклерозу  
та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії  
імені Л.Т. Малої НАМН України» С.А. Серіка  
на дисертаційну роботу С.В. Іванченко на тему  
«Роль хемерину, несфатину-1 в клінічному перебігу  
гіпертонічної хвороби з ожирінням»,  
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

### **Актуальність теми дисертації.**

Артеріальна гіпертензія є одним з ключових факторів серцево-судинного ризику. За даними епідеміологічних досліджень до 75% випадків артеріальної гіпертензії пов'язано з ожирінням. Поєднання гіпертензії з ожирінням має тяжкі наслідки, призводячи до високої захворюваності та смертності від ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, раптової серцевої смерті, хронічної хвороби нирок, термінальної ниркової недостатності та інсульту. З іншого боку, ожиріння підвищує ризик резистентності до антигіпертензивної терапії, що вимагає призначення комбінації декількох препаратів.

Не дивлячись численні дослідження, патофізіологія тісної асоціації гіпертензії та ожиріння, багатокomпонентні механізми їх поєданого, адитивного впливу на розвиток серцево-судинних захворювань і ураження нирок залишаються не зовсім зрозумілими. Існуючі дані свідчать, що важливу роль у виникненні та прогресуванні серцево-судинних ускладнень при ожирінні відіграють адипокіни – сімейство цитокінів, що продукуються жировою тканиною. Адипокіни приймають участь у регуляції таких важливих у патогенезі метаболічних розладів та серцево-судинних захворювань чинників як апетит, розподіл жиру, чутливість до інсуліну і його секреція, запалення, артеріальний тиск, гемостаз, функціональний стан ендотелію та інших.

Ожиріння призводить до дисрегуляції секреції певних адипокінів і ці зміни можуть сприяти підвищенню серцево-судинного ризику. Тому, у теперішній час ідентифікація таких медіаторів при поєднанні гіпертензії та ожиріння і визначення їх ролі у виникненні ускладнень є предметом активних досліджень. У цьому аспекті пригортають увагу нещодавно відкриті адипокіни хемерин і несфатин-1. У відповідності до експериментальних і клінічних даних порушення секреції цих адипокінів при ожирінні може асоціюватись з різними компонентами метаболічного синдрому, зокрема з дисрегуляцією глюкозного гомеостазу, дисліпідемією, підвищенням артеріального тиску. Крім того, хемерин і несфатин-1 здатні справляти про- та протизапальні ефекти, опосередковуючи тим самим зв'язок між запаленням і серцево-судинними захворюваннями, асоційованими з ожирінням. Тому ці адипокіни можна розглядати у якості потенційних прогностичних і діагностичних біомаркерів та перспективних терапевтичних мішеней при профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань. Однак роль, характер і ступінь змін сироваткових рівнів цих адипокінів та їх взаємозв'язки з серцево-судинними ускладненнями при коморбідності ожиріння та артеріальної гіпертензії потребують поглиблених досліджень.

Тому дисертаційна робота Іванченко С.В., що присвячена вивченню ролі маркерів метаболізму жирової тканини хемерину і несфатину-1 в клінічному перебігу гіпертонічної хвороби з ожирінням є безперечно актуальною та своєчасною.

#### **Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету на тему: «Роль новітніх біомаркерів метаболізму жирової тканини в оцінці серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням» (номер держреєстрації: 0116U004988).

### **Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Результати проведених досліджень, наукові положення та висновки сформульовані в роботі, ґрунтуються на достатньому об'ємі проведених досліджень - 102 хворих на гіпертонічну хворобу, у тому числі 48 пацієнтів з ожирінням та 33 пацієнти з надлишковою масою тіла, та 12 осіб контрольної групи. Встановлення діагнозу та розподіл хворих на клінічні групи проводилися у відповідності з сучасними класифікаціями. Сформовані групи хворих за кількістю достатні для одержання достовірних результатів. У роботі використані сучасні клінічні, інструментальні, лабораторні методи дослідження (у тому числі добове моніторування артеріального тиску, холтеровське моніторування електрокардіограми, імуноферментне визначення хемерину, несфатину-1, інсуліну), які в цілому відповідають світовому рівню. Застосування сучасних високоінформативних методів дослідження, адекватних методів статистичної обробки (непараметричні статистичні критерії, кореляційний, кластерний аналіз) забезпечило високу достовірність результатів для досягнення мети і виконання задач дослідження щодо удосконалення ранньої діагностики та прогнозування клінічного перебігу гіпертонічної хвороби у осіб з ожирінням. Таким чином, викладені у роботі результати достовірні. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, цілком обґрунтовані і є логічним наслідком проведених автором досліджень.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Новизна дисертаційної роботи визначається тим, що у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням було вперше проведено дослідження сироваткових рівнів адипокінів хемерину та несфатину-1 у співставленні з показниками добового моніторування артеріального тиску та електрокардіограми, параметрами ліпідного та вуглеводного метаболізму і

встановлено їх зв'язки з перебігом гіпертонічної хвороби та ступенем ожиріння.

Доведено, що у хворих на гіпертонічну хворобу рівні хемерину і несфатину-1 підвищуються як при супутньому ожирінні, так і без нього. Але зміни адипокінів у хворих з ожирінням залежать від його ступеню: рівні хемерину були чисельно більшими у пацієнтів з I ступенем ожиріння знижувались при ожирінні III ступеню, у той же час вміст несфатину-1 при ожирінні I ступеню був найнижчим і збільшувався при ожирінні II-III ступенів.

Встановлено, що зміни сироваткових рівнів хемерину і несфатину-1 можуть бути пов'язані з розвитком серцево-судинних ускладнень та ступенем артеріальної гіпертензії, при чому має значення не тільки вміст окремо хемерину або несфатину-1, але й співвідношення їх змін. Так, найбільш сприятливий клінічний перебіг захворювання відзначено в кластерах з найнижчими рівнями обох адипокінів або відносно низьким вмістом хемерину та високим вмістом несфатину-1. Високі сироваткові рівні обох медіаторів або високий вміст хемерину при низьких значеннях несфатину-1 асоціювались з ускладненим перебігом гіпертонічної хвороби або її вищим ступенем. Розширено наукові дані щодо ролі хемерину як потенційного маркеру дисфункції нирок.

Отримано нові дані щодо взаємозв'язків підвищення у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням рівнів хемерину з прогностично несприятливими змінами показників добового моніторингу артеріального тиску – збільшенням значень денної варіабельності тиску, величини та швидкості ранкового підвищення тиску, індексу ранкових годин. У пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням виявлено взаємозв'язок між рівнем хемерину і маркерами симпатичної гіперактивації, загальною кількістю шлуночкових екстрасистол за даними добового моніторингу електрокардіограми.

Виявлено розбіжності у взаємовідносинах між адипокінами та порушеннями ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням і

без нього. Показано, що у хворих з ожирінням зростання сироваткового рівня хемерину асоціюється зі зниженням концентрацій атеропротективного холестерину ліпопротеїнів високої щільності, а у пацієнтів з ізольованою гіпертонічною хворобою несфатин-1, навпаки, сприяє позитивним змінам ліпідного профілю - підвищення його вмісту супроводжується зниженням тригліцеридів.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Практичне значення дисертації полягає у встановленні особливостей перебігу гіпертонічної хвороби, асоційованої з ожирінням, та визначенні інтегральних маркерів метаболічних порушень, з одного боку, та сприятливого перебігу артеріальної гіпертензії, з іншого. Це дозволяє оптимізувати діагностику ускладнень на ранніх їх стадіях і вдосконалити прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби при її поєднанні з ожирінням, своєчасно проводити відповідні лікувальні заходи, спрямовані на корекцію метаболічних розладів і покращення прогнозу.

Обґрунтовано значущість визначення концентрації хемерину сироватки крові як потенційного інтегрального маркера розвитку атерогенних дисліпідемій, глюкометаболічних розладів, ниркової дисфункції та несприятливих змін параметрів добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням.

Використання несфатину-1 як прогностичного маркера сприятливого перебігу гіпертонічної хвороби, асоційованої з ожирінням, дозволить розширити можливості і покращити якість прогнозування клінічного перебігу захворювання.

Результати роботи впроваджені в практичну діяльність КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 13», КЗОЗ «Вінницька міська клінічна лікарня № 1», КЗОЗ «Харківська міська лікарня № 3», КЗОЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 3» м. Кременчук.

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

Матеріали дисертаційної роботи висвітлено у 18 наукових працях, у тому числі, в 7 статтях (5 у фахових наукових виданнях України (одноосібно – 1), 2 - у зарубіжних виданнях) та в 11 тезах у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження. Результати, викладені в опублікованих працях та в авторефераті, ідентичні наведеним у дисертаційній роботі. Автореферат відображує всі основні положення дисертації.

### **Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота побудована за традиційним принципом, викладена українською мовою на 176 сторінках друкованого тексту та складається з анотації, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Робота ілюстрована 23 рисунками, 27 таблицями.

У вступі визначено актуальність теми дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, викладено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, приведено дані щодо апробації результатів роботи та наукових публікацій за матеріалами дисертації.

Огляд літератури складається з 4 підрозділів, в яких послідовно розглядаються епідеміологія коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби і ожиріння, описана роль жирової тканини різних локалізацій як джерела біологічно активних речовин, наведено сучасні дані щодо ефектів хемерину та несфатину-1, проаналізована роль добового моніторингу артеріального тиску



та електрокардіограми у прогнозуванні перебігу серцево-судинних захворювань

У другому розділі охарактеризовано об'єкт дослідження, детально описано досліджувані параметри добового моніторування артеріального тиску та електрокардіограми, наведено методи визначення хемерину, несфатину-1, інсуліну, перелічено методи статистичної обробки, що відповідають поставленим задачам дослідження.

У третьому, четвертому, п'ятому та шостому розділах дисертації автор наводить результати власних досліджень. Третій розділ містить детальну клінічну характеристику включених у дослідження пацієнтів, ретельне порівняння виділених у залежності від наявності та ступеню ожиріння груп хворих з зіставленням глюкометаболических і ліпідних показників. У четвертому розділі дисертації проаналізовано особливості параметрів добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням. П'ятий розділ присвячено аналізу параметрів холтерівського моніторування електрокардіограми у хворих на гіпертонічну хворобу у залежності від наявності супутнього ожиріння. У шостому розділі наведено результати дослідження безпосередньо вмісту хемерину і несфатину-1 при гіпертонічній хворобі. Цей розділ складається з трьох підрозділів. У першому з них проведено оцінку сироваткових рівнів досліджуваних адипокінів у хворих на гіпертонічну хворобу у залежності від наявності та ступеню ожиріння, проаналізовано взаємозв'язки хемерину та несфатину-1 з клінічними характеристиками, ступенем порушення функції нирок. В другому підрозділі наведено результати дослідження впливу хемерину та несфатину-1 на параметри добового моніторування артеріального тиску та холтерівського моніторування електрокардіограми у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності та ступеню ожиріння. Третій підрозділ присвячено вивченню взаємозв'язків сироваткових рівнів хемерину і несфатину-1 з показниками вуглеводного і ліпідного обмінів у обстежуваної когорти хворих.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить стисле викладення результатів проведеного дослідження, їх аналіз у співставленні з літературними даними, обґрунтування основних положень дисертації.

Висновки і практичні рекомендації логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті і задачам дослідження.

Список використаних джерел містить 229 найменувань, з них 42 - кирилицею, 187 - латиницею.

В цілому дисертація за структурою, змістом, логікою викладення і оформленням не викликає зауважень.

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

Дисертаційна робота заслуговує в цілому високої оцінки. Принципових зауважень по суті роботи, методиці виконання, обробці та інтерпретації отриманих результатів немає. Водночас є декілька зауважень та побажань:

1. В четвертому розділі в тексті дублюються цифрові дані, наведені в таблицях, а в шостому розділі деякі цифрові дані, що приводяться у тексті, було б доцільно оформити у виді таблиць.

2. Класифікацію шлуночкових аритмій за прогностичною значимістю за J. T. Bigger (таблиця 5.3 п'ятого розділу) було б доцільно навести в підрозділі 2.2.1 «Методи клініко-інструментального обстеження»

3. Занадто детально наведено загальну клінічну характеристику обстежених хворих у третьому розділі. Цей розділ було б варто скоротити.

Дані зауваження не мають принципового характеру і не знижують наукової цінності роботи.

При рецензуванні роботи виникли наступні запитання:

1. Пояснить, будь ласка, потенційний механізм впливу хемерину на рівень артеріального тиску та його зв'язки з циркадними ритмами тиску?

2. Як Ви поясните виявлені зв'язки рівнів хемерину та несфатину-1 з показниками варіабельності серцевого ритму?



3. Чи аналізували Ви вплив антигіпертензивної терапії на рівні хемерину та несфатину-1? Які є літературні дані з цього питання?

### Висновок.

Дисертаційна робота Іванченко Світлани Володимирівни на тему «Роль хемерину, несфатину-1 в клінічному перебігу гіпертонічної хвороби з ожирінням», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби є завершеною науковою працею, яка вирішує конкретну сучасну науково-прикладну проблему внутрішньої медицини – підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби, асоційованої з ожирінням. За актуальністю, методичним рівнем, обґрунтованістю і достовірністю висновків і рекомендацій, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, викладенням результатів у наукових публікаціях дана дисертаційна робота відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановами Кабінету міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. та № 656 від 19.08.15 р., щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

**Завідувач відділу атеросклерозу**

**та ішемічної хвороби серця**

**ДУ «Національний інститут терапії**

**імені Л.Т. Малої НАМН України»,**

**доктор медичних наук,**

**старший науковий співробітник**


  
 ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
 ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
**ВІРНО**  
 Посада *Ст. інсп. з кадрів*  
 Підпис *Серік*  
 " " 20 р.



**С.А. Серік**