

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри терапії, нефрології та загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти Більченка Олександра Вікторовича на дисертаційну роботу Візір Марини Олександрівни «Несфатин-1 та типи дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби**

**Актуальність.** Дисертаційна робота Візір Марини Олександрівни присвячена вирішенню однієї з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, а саме, механізмам прогресування у хворих на артеріальну гіпертензію порушень вуглеводного обміну та розвитку цукрового діабету 2 типу внаслідок інсулінорезистентності. Добре відома залежність рівня артеріального тиску у хворих від ступеня абдомінального ожиріння, яка реалізується як наслідок інсулінорезистентності та дисфункції ендотелію. В результаті значно збільшуються ризики виникнення сурцево-судинних подій. Видатні досягнення в зниженні серцево-судинної смертності наприкінці ХХ століття в Північній Америці завдяки контролю артеріальної гіпертензії значної мірою були нівельовані катастрофічним збільшенням порушень вуглеводного обміну та розвитком цукрового діабету 2 типу. Тому, пошук механізмів, через які реалізується прогресування порушень вуглеводного обміну є одним з найбільш перспективних напрямків в дослідженні спільних механізмів розвитку цукрового діабету та артеріальної гіпертензії. Зокрема, вивчення ролі нового медіатора в цих процесах несфатина-1 є безумовно одним з найбільш перспективних напрямків вирішення цієї проблеми та дає підґрунтя для розробки індивідуалізованої специфічної терапії, спрямованої на блокування цього патологічного механізму та зменшення частоти ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у хворих з артеріальною гіпертензією та абдомінальним ожирінням.

Несфатин-1 вперше був ідентифікований як анорексигенний нейропептид, що походить від нуклеобіндина-2 (NUCB2). Центральна ін'єкція несфатину-1 пригнічує прийом їжі і супроводжується постійним зменшенням маси тіла та жирової тканини. Недавні дослідження також виявили антигіперглікемічну роль несфатину-1 в гомеостазі глюкози. Дані показали, що несфатин-1 може діяти в мозку як регулятор чутливості до інсуліну. Окрім того, було описано ефект несфатину-1 у відношенні збільшення вивільнення інсуліну в бета-клітинах при гіперглікемічних станах. Крім того, несфатин-1 може перетинати мозковий бар'єр в обох напрямках. Ці дані свідчать про важливу роль циркуляції несфатину-1 в енергетичному гомеостазі.

В даний час існує декілька терапевтичних варіантів для пацієнтів із діабетом 2 типу, і терміново потрібні нові уявлення про патогенез цього захворювання. Оскільки рівні несфатину-1 впливають на енергетичний гомеостаз, він також може відігравати важливу роль при цукровому діабеті. Проте дослідження, що оцінюють взаємозв'язок між циркулюючим несфатином-1 та цукровим діабетом дали суперечливі результати. Деякі дослідження показали високий рівень несфатину-1 у пацієнтів з діабетом 2 типу, однак інші повідомили про зниження рівнів несфатину-1 у цих пацієнтів. Потенційні причини цих суперечливих результатів були погано описані.

Таким чином, дисертаційна робота Візір М.О. є актуальною і має чіткі подальші перспективи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету МОЗ України «Роль та прогностична концепція глюкометаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу» (№ держреєстрації 0113U002269; 2013-2016 рр.). У рамках зазначеної теми здобувачем

проведено аналітичний огляд наукової літератури, підбір пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням, комплексне обстеження хворих, виконаний патентно-інформаційний пошук, написання наукових праць.

**Рівень обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації, їх вірогідність.** Наукові положення, висновки та рекомендації, які сформульовані у дисертаційній роботі, базуються на достатньому об'ємі проведених досліджень - 106 обстежених осіб, розподілених на дві групи. До основної групи було залучено 68 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з супутнім абдомінальним ожирінням (АО) (33 чоловіка та 35 жінок). Групу порівняння складала 38 осіб з ізольованим перебігом артеріальної гіпертензії (17 чоловіків та 21 жінка). До контрольної групи було залучено 12 умовно здорових осіб. Серед обстежених хворих на АГ та супутнім АО у 21 пацієнта встановлено цукровий діабет (ЦД) 2 типу як коморбідну патологію, у 19 пацієнтів було встановлено предіабет.

Діагностика проводилась згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012, діагностичними критеріями предіабету Всесвітньої організації охорони здоров'я 2016 року та уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет», МОЗ України та на основі Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу, наказом Міністерства охорони здоров'я України (№ 1118 від 21.12.2012).

Сформовані групи хворих ретельно підбрані і за кількістю достатні для одержання достовірних результатів при проведенні статистичного аналізу. У роботі виконані сучасні клінічні та лабораторні методи дослідження, які цілком відповідають меті та завданням дослідження. Застосовані методи є високоінформативними та дозволили отримати необхідні результати досліджень та вірно їх тлумачити. Обробку даних

здійснено із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики. Аналіз парних взаємозв'язків між кількісними показниками, що вивчалися, було проведено, використовуючи кореляцію Спірмена. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали при  $p < 0,05$ . Використання вищенаведеного математичного та статистичного апарату дозволило автору забезпечити високу вірогідність отриманих результатів, на підставі яких було обґрунтовано основні положення роботи, висновки та практичні рекомендації.

**Впровадження результатів дослідження у практичну діяльність лікувальних закладів:** Первомайської районної лікарні, терапевтичного відділення КЗОЗ «Харківська міська лікарня №3», терапевтичного відділення КЗОЗ «Харківська міська лікарня №11», терапевтичного відділення Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Луганської обласної клінічної лікарні, Сумської обласної клінічної лікарні, Ізюмської центральної районної лікарні, Борівської центральної районної лікарні, КЗ «Центр первинної медико-санітарної допомоги №3» м. Кременчука.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Наукова новизна роботи не викликає сумнівів, оскільки здобувачем було вперше досліджено властивості несфатину-1 у пацієнтів з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та ожирінням в залежності від стану обміну вуглеводів.

Встановлено значне підвищення показників плазматичної концентрації пептиду у всіх хворих на артеріальну гіпертензію незалежно від антропометричних характеристик, що свідчить про участь несфатину-1 у розвитку артеріальної гіпертензії. Вплив пептиду на харчову поведінку та розвиток абдомінального типу ожиріння підтверджено даними про те, що у гіпертензивних хворих з нормальними антропометричними показниками рівні несфатину-1 в плазмі крові вищі, ніж у разі супутнього абдомінального ожиріння.

Щодо впливу несфатину-1 на виникнення дисметаболических станів, встановлено, що рівні постпрандіальної глікемії у гіпертензивних хворих незалежно від конституційних параметрів мають вищі значення при низьких концентраціях адипоцитокіну. У хворих на коморбідну патологію гіпертонічної хвороби та ожиріння за умови відсутності порушень вуглеводного обміну несфатин-1 реалізує також інсулінотропну властивість – при збільшенні рівня глюкози крові натще несфатин-1 сприяє підвищенню продукції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. Але при виникненні такої супутньої патології, як предіабет або цукровий діабет 2 типу, ця властивість адипоцитокіну втрачається на відміну від його дії у гіпертензивних хворих з нормальними антропометричними характеристиками.

Встановлено вплив несфатину-1 на порушення ліпідного профілю у гіпертензивних хворих із супутнім ожирінням, а саме, підвищення концентрації адипоцитокіну супроводжується проатерогенними змінами ліпідних фракцій – зниженням концентрації ХС ЛПВЩ, підвищенням рівнів ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та тригліцеридів.

Вивчено властивості несфатину-1 при найвищих його концентраціях (вище 75 процентіля або  $\geq 8,44$  нг/мл) в крові хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння та визначено, що при більшому рівні несфатину-1 пацієнти характеризуються нижчими антропометричними показниками (маса тіла, ІМТ, окружність талії та стегон) та рівнем глікемії натще, що таким чином нівелює додаткові фактори кардіометаболического ризику.

**Практичне значення отриманих результатів.** Практична цінність дослідження полягає в тому, що його результати надають можливість пояснити патогенетичні механізми розвитку порушень вуглеводного метаболізму у хворих з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та абдомінального ожиріння, обґрунтують доцільність визначення лікарями закладів практичної охорони здоров'я (лікарям-терапевтам, кардіологам, ендокринологом та сімейним лікарям, спеціалістам терапевтичних та

ендокринологічних напрямків) рівня несфатину-1 у комплексі з показниками глікемії, інсуліну, показниками ліпідного профілю, що дозволяє вчасно ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком розвитку порушень толерантності до глюкози, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу і розробити персоніфікований підхід до лікування для своєчасної корекції прогресування коморбідних станів.

Безумовним практичним значенням дисертаційної роботи є можливість використання отриманих даних для розробки нових методів терапії порушень обміну вуглеводів у хворих на артеріальну гіпертензію, оснований на застосуванні несфатину та корекції механізмів регуляції енергетичного метаболізму.

### **Оцінка змісту дисертаційної роботи та її завершеності.**

Дисертаційна робота Візір М.О. викладена на 155 сторінках машинопису, з них основний текст складає 133 сторінки, що відповідає вимогам атестаційної комісії МОН України до кандидатських дисертацій. Дисертаційна робота побудована у традиційному стилі і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених, опису матеріалів і методів дослідження, результатів власних спостережень та їх обговорення (3 розділи), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій. Список літератури включає 203 наукових джерела. Роботу проілюстровано 17 таблицями та 22 рисунками.

У вступі обґрунтовані актуальність обраної теми, стан і значення наукової проблеми. Мета і завдання дослідження сформульовані логічно і конкретно, послідовно надана загальна характеристика роботи, висвітлені наукова новизна і практичне значення результатів дослідження.

В огляді літератури автор висвітлює сучасні наукові дані вітчизняних і закордонних авторів стосовно гіпертонічної хвороби, ожиріння та їх коморбідного перебігу. Розглянуто значення та особливості ранніх порушень вуглеводного обміну, поняття інсулінорезистентності та стану предіабету, факторів ризику розвитку цукрового діабету 2 типу.

Наведено доказову базу щодо вже встановлених властивостей несфатину-1 та його ролі у розвитку метаболічних розладів. Наукові джерела в огляді літератури є сучасними, переважають роботи закордонних авторів, які всебічно висвітлюють стан проблеми, що розглядається.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наведена детальна характеристика обстежених хворих, описані критерії включення та виключення до дослідження відповідно до вимог біомедичної етики. Також у розділі описані методи статистично-математичного аналізу отриманих результатів.

У першій частині розділу власних спостережень здобувачем детально висвітлено стан метаболізму вуглеводів та ліпідів у хворих на гіпертонічну хворобу та у разі коморбідності з ожирінням, визначені відмінності показників у залежності від клінічного перебігу основного захворювання, а саме, було визначено зростання глікемії, інсулінемії, прогресування інсулінорезистентності, збільшення проатерогенних фракцій ліпідів на тлі зменшення антиатерогенних у хворих з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та ожиріння.

Другий та третій розділи власних досліджень присвячені вивченню активності несфатину-1 у досліджених групах хворих залежно від клінічного перебігу основного захворювання, а також від наявних порушень метаболічного стану пацієнтів. Наведені дані, що свідчать про участь несфатину-1 в регуляції обмінних процесів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням, в тому числі його вплив на секрецію інсуліну, рівень постпрандіальної глікемії, показники інсулінорезистентності, а також стан ліпідного профілю пацієнтів. Згідно отриманих даних, найбільш виразно несфатин-1 проявляє свою метаболічну активність у гіпертензивних пацієнтів з початковими проявами коморбідних станів (відсутність абдомінального ожиріння, нормоглікемія або предіабет), але у разі наявності у хворого гіпертонічної хвороби, ожиріння та цукрового діабету 2 типу закономірних достовірних

зв'язків не встановлено. На підставі отриманих результатів визначено, яким чином рівень несфатину-1 плазми крові може бути використаний з метою ранньої діагностики порушень вуглеводного обміну та прогнозування розвитку цукрового діабету 2 типу.

Далі представлені розділ обговорення та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації.

Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, текст легко сприймається. Список літератури має сучасні посилання, переважна кількість використаних джерел опублікована в останні 5-7 років.

**Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих роботах.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, серед яких 6 статей, 4 статті у виданнях, рекомендованих МОН України (в тому числі 2 одноосібні), 2 зарубіжні статті (в том числі 1 в журналі, який індексується в базі SCOPUS), 9 в матеріалах міжнародних та вітчизняних з'їздів, науково-практичних конференцій і симпозіумів.

Основні положення роботи були представлені та обговорені на наукових з'їздах, конгресах та науково-практичних конференціях.

**Зауваження.** При вивченні дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача принципових зауважень не було, проте необхідно відзначити наступні недоліки:

1. При дослідженні властивостей несфатину-1 за квантилями його концентрації за основу краще було б взяти популяцію хворих з коморбідним перебігом захворювань, а не всіх обстежених хворих на артеріальну гіпертензію.

2. В розділах власних досліджень доцільно було б вказувати перспективи подальших досліджень.

3. Декілька таблиць, зокрема 3.4, 3.7, 3.8 перевантажені даними, що ускладнює їх сприйняття.



Зазначені зауваження не знижують загальної цінності дисертації як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науково-методичному рівні.

**Запитання:**

1. В чому, полягає практичне значення результатів, отриманих при дослідженні мінімальних та максимальних значень рівня несфатину-1?
2. Якими є ключові механізми впливу несфатину-1 на регуляцію обміну глюкози, враховуючи отримані дані?
3. Як пояснюються звязки рівня несфатину-1 з порушеннями ліпідного обміну у обстежених хворих?

**Висновок.** Дисертаційна робота Візір Марини Олександрівни на тему «Несфатин-1 та типи дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби, є самостійною і завершеною науковою роботою, в якій представлено нове рішення однієї з актуальних проблем внутрішньої медицини, а саме прогнозування ризику розвитку глюкометаболічних порушень у хворих на ГХ та ожиріння.

За актуальністю, науковою новизною, сучасним методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Візір М.О. відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 та № 656 від 19.08.2015, щодо кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

**Офіційний опонент**

**завідувач кафедри терапії, нефрології**

**та загальної практики – сімейної медицини**

**Харківської медичної академії післядипломної освіти**

**професор, д.мед.н.**



**О.В. Більченко**