

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук Рудика Юрія Степановича,

завідувача відділом клінічної фармакології і

фармакогенетики неінфекційних захворювань

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

на дисертаційну роботу Візир М. О. на тему «Несфатин-1 та типи дисглікемії

у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння»,

представлену в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04

при Харківському національному медичному університеті

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за фахом 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність теми

Протягом багатьох років серцево-судинні захворювання зберігають лідируючу позицію в структурі смертності населення України. Як показують дані останнього десятиліття, питома вага летальності від хвороб системи кровообігу збільшилась з 62,5% (2005) до 68,0% (2015). У тому числі серед померлих працездатного віку цей показник виріс з 28,9 до 31,8% відповідно. Артеріальна гіпертензія є найбільш поширеним у всьому світі фактором розвитку серцево-судинних катастроф.

Ожиріння сприяє розвитку цілого ряду патологічних станів організму, в тому числі гіпертонічної хвороби, гіперхолестеринемії, інсулінорезистентності та ін. Зв'язок між даними патологіями існує на рівні етіологічних факторів і патогенетичних механізмів. Асоціація артеріальної гіпертензії, ожиріння і метаболічних порушень значно збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2 типу та їх ускладнень, що безпосередньо впливає на показники захворюваності та смертності. Розвиток цукрового діабету 2 типу, як правило, виникає слідом за фазою порушеного метаболізму глюкози, що проявляється резистентністю до

інсуліну, підвищеним рівнем глюкози натще і порушеною толерантністю до глюкози. Корекція цих станів ускладнюється частково через неповне розуміння механізмів, за допомогою яких забезпечується гомеостаз глюкози. Тому виявлення ранніх предикторів метаболічних порушень має важливе медико-соціальне значення.

Одним з таких потенційних предикторів вважається пептид несфатин-1, відкритий у 2006 році. Він виробляється нейронами ядер гіпоталамуса, що відповідають за контроль апетиту, і визначається як молекула насичення. Визначена також секреція несфатину-1 периферичними тканинами, такими як жирова тканина, слизова оболонка шлунка, насінники, а також β -клітини острівців підшлункової залози. Активно досліджується участь несфатину-1 у метаболізмі вуглеводів, у тому числі експериментальні дані засвідчили вплив пептиду на секрецію інсуліну та на інсулінчутливі органи. Протягом 10 років вивчення різними авторами були виявлені як позитивні, так і негативні властивості несфатину-1. Так, наприклад, з огляду на його анорексигенну дію, введення несфатину-1 розглядається в якості потенційного методу корекції ожиріння. Збільшення секреції інсуліну за допомогою введення несфатину-1 дає надію на можливе використання його для корекції гіперглікемії у хворих на цукровий діабет.

Враховуючи актуальність ранньої діагностики та прогнозування порушень метаболізму вуглеводів у хворих з коморбідною патологією, необхідним є вивчення ролі несфатину-1 у розвитку вказаних патологічних станів.

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.

Значення одержаних результатів для науки і практики та рекомендації щодо їх можливого використання.

Результати, здобуті в дисертаційній роботі, мають вагоме наукове та практичне значення. Встановлено, що несфатин-1 відіграє роль у розвитку артеріальної гіпертензії. Отримано дані щодо участі пептиду у регуляції апетиту, харчової поведінки та, як наслідок, розвитку абдомінального типу ожиріння у гіпертензивних хворих.

Визначено вплив несфатину-1 на порушення метаболізму вуглеводів, а саме, зв'язок його концентрації з рівнем глікемії натще, постпрандіальної глікемії, інсуліну та показників інсулінорезистентності в залежності від наявності супутнього ожиріння та вже набутих метаболічних розладів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Дослідження метаболічного стану пацієнтів також дозволило встановити вплив несфатину-1 на ліпідний профіль у разі коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та ожиріння.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Візір М. О. – завершене наукове дослідження. Основні положення базуються на аналізі широкого спектру клінічних, лабораторних, біохімічних, імуноферментних показників.

Для вирішення поставлених у дисертаційній роботі завдань обстежено 106 осіб, які були розподілені на дві групи. До основної групи було залучено 68 хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім абдомінальним ожирінням (33 чоловіка та 35 жінок). Групу порівняння складала 38 осіб з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби (17 чоловіків та 21 жінка). До контрольної групи було залучено 12 умовно здорових осіб. Усі обстежені були у віці від

39 до 74 років. Середній вік хворих основної групи склав 63,0 (55,0-66,5) років, групи порівняння - 64,5 (57,0-69,0) років, групи контролю - 53,5 (48,0-57,0) років. Верифікація патологічних станів і соматичної патології здійснювалась згідно з класифікацією МКХ-10, 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).

Число спостережень у групах порівняння є достатнім для отримання достовірних розбіжностей при проведенні статистичного аналізу. 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 $p < 0,05$, що підтверджує обґрунтованість та достовірність отриманих в результаті дослідження наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

Вищевикладене дає підставу вважати дисертаційну роботу Візір М. О. виконаною на високому методичному рівні, що визначає ступінь обґрунтованості та достовірність кожного наукового положення. У роботі проведено обстеження пацієнтів з гіпертонічною хворобою з супутнім ожирінням та осіб контрольної групи з використанням сучасних методів, що забезпечує високу інформативність дослідження.

Отримані результати роботи оприлюднені на міжнародних, загальнонаціональних і регіональних наукових конференціях, опубліковані в наукових фахових виданнях.

Оцінка змісту та завершеності дисертації.

Дисертація побудована за традиційним планом 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, переважно закордонних авторів (176 джерел).

У вступі автор переконливо обґрунтувала актуальність обраної теми, чітко й конкретно сформулировала мету і задачі дослідження, виклала наукову та практичну значущість дисертаційної роботи. В огляді літератури дисертант навела сучасні наукові дані вітчизняних і закордонних авторів стосовно гіпертонічної хвороби, ожиріння та їх поєднаного перебігу. Розглянуто значення та особливості ранніх порушень вуглеводного обміну, поняття інсулінорезистентності та стану предіабету, факторів ризику розвитку цукрового діабету 2 типу. Наведено вже відомі світові дані щодо 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 розділі «Матеріал і методи дослідження» автор дисертації висвітлює наукові методик, використані у роботі, та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп пацієнтів та групи контролю. Цей розділ підтверджує виконання дисертаційної роботи на достатній кількості клінічних спостережень з використанням сучасних лабораторних методик, які є адекватними, високоінформативними та відповідають поставленим у дисертаційній роботі завданням.

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 з отриманими даними, 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.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автор узагальнює отримані результати та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

Висновки (в кількості 5-ти) логічно випливають із результатів дисертаційної роботи, повністю відповідають поставленим задачам і відбивають погляд автора на досліджувану наукову проблему.

Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках друкованого тексту. Роботу проілюстровано 17 таблицями та 22 рисунками.

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 и симпозіумів.

Дисертаційна робота написана державною мовою, оформлена відповідно до вимог ДАК МОН України, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота заслуговує високу позитивну оцінку, але слід зазначити деякі **зауваження**. В огляді літератури, можливо, додатково розглянути питання про взаємозв'язок концентрації несфатину-1 в плазмі крові з характеристиками клінічного перебігу гіпертонічної хвороби (тривалість та тяжкість перебігу, супутні фактори кардіоваскулярного ризику) для порівняння з отриманими результатами, якщо такі дослідження проводилися. У розділі власних досліджень, можливо, доцільно також розглянути відмінності досліджених показників в різні вікові періоди. Отримані дисертантом матеріали доцільним було запатентувати. Але ці зауваження принципово не впливають на цінність результатів дисертаційної роботи.

У рамках наукової дискусії варто обговорити такі **питання**:

1) Які патогенетичні механізми впливу несфатину-1 на розвиток гіпертонічної хвороби?

2) Чи були простежені відмінності величини взаємозв'язку рівнів несфатину-1 та параметрів обміну вуглеводів у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стадії ожиріння?

Висновок

Дисертаційна робота Візір М. О. на тему «Несфатин-1 та типи дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння» є завершеним науковим дослідженням, виконаним на високому методологічному рівні, містить рішення важливої проблеми – удосконалення ранньої діагностики порушень вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім

ожирінням, прогнозування особливостей коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та абдомінального ожиріння на підставі визначення плазматичного рівня несфатину-1, показників вуглеводного та ліпідного метаболізму.

На основі аналізу проведеного наукового дослідження можна зробити висновок, що дисертація Візир М. О. на тему «Несфатин-1 та типи дисглікемії у хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння» за актуальністю та ретельністю розробки наукової тематики, застосуванням та обсягом проведених сучасних методик дослідження, науковою новизною результатів, обґрунтованістю та науково-практичною цінністю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих наукових працях у фахових виданнях повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07. 2013 та № 656 від 19.08.2015, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Автор дисертації Візир М. О. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02. - внутрішні хвороби.

**Завідувач відділу клінічної фармакології
та фармакогенетики неінфекційних
захворювань ДУ «Національний інститут
терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,
доктор медичних наук**

Ю. С. Рудик

