

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», доктора медичних наук, професора Рудика Юрія Степановича на дисертаційну роботу Шапаренка Олександра Володимировича «Оптимізація діагностики порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.025 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

**Актуальність теми.** Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України артеріальна гіпертензія (АГ) серед хвороб системи кровообігу у дорослих в Україні становить майже половину випадків, тобто понад 50% пацієнтів з хворобами системи кровообігу мають підвищений артеріальний тиск.

Виникнення, перебіг та прогноз (АГ) тісно пов'язані з наявністю безлічі факторів ризику: вік пацієнтів, стать, спадковість, маса тіла, аліментарні фактори, паління, психосоціальні фактори, соціально-економічний статус, фізична активність. У ряді багатьох досліджень встановлено патогенетичний зв'язок між (АГ) й ожирінням. До вивчення механізмів, що лежать в основі патогенезу цієї коморбідності, прикута увага багатьох науковців і сьогодні, поглиблюються уявлення про патогенез, що дозволить покращити діагностику, попередити розвиток ускладнень та удосконалити лікування даної когорти хворих. Багато питань стосовно механізмів розвитку та прогресування кардіогемодинамічних порушень при сполученні АГ й ожиріння вивчено недостатньо. Прогностично важливим напрямком сучасної



науки є вивчення метаболічно-активних речовин, здатних модулювати сумарний кардіометаболічний ризик. Адипоцити продукують низку факторів, що відіграють важливу роль у регуляції енергетичного балансу, чутливості тканин до дії інсуліну, імунологічної відповіді, стану кровоносних судин і міокарда лівого шлуночка (ЛШ).

Акумуляовані теоретичні, експериментальні, клінічні дані по вивченню чинників, що впливають на розвиток кардіо-метаболічних порушень у хворих на АГ й ожиріння є неоднозначні та потребують подальшого вивчення з метою уточнення патогенезу, оптимізації діагностики, визначення прогнозу та перебігу коморбідної патології, а з'ясування та аналіз патогенетичних механізмів взаємозв'язків чинників гліuko-метаболічних порушень, ремоделювання серця у хворих на АГ у поєднанні з ожирінням дозволить виявити прогностичні маркери кардіометаболічного ризику у хворих з коморбідною патологією.

Таким чином, запропоноване дослідження порушень адипокінового обміну у хворих на АГ й ожиріння та вивчення патогенетичної ролі ірисину і несфатину є актуальним і пріоритетним напрямом медицини. Потребує подальшого вивчення оптимізація антигіпертензивної терапії зазначеного контингенту хворих, розробка прогностичних і діагностичних критеріїв перебігу АГ й ожиріння з наступним впровадженням профілактичних та медикаментозних програм.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертант був співвиконавцем НДР кафедри «Профібротичні імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет в рамках кардіоренального континуума (№ держреєстрації 0111U003389; 2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017-2019 рр.). Дисертант також бере участь у



виконанні науково-дослідної роботи кафедри за ініціативною тематикою: «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та АГ у хворих з метаболічними порушеннями» (№ держреєстрації 0120U102025; 2019-2021 рр.), його власне дослідження стало фрагментом даних науково-дослідних робіт. Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувач брав участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження, створенні бази даних для статистичної обробки, проаналізовано отримані результати, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

**Оцінка змісту і оформлення роботи.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який налічує 220 наукових публікацій, переважно англійських – 118. Дисертацію ілюстровано 20 таблицями та 7 рисунками.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

У розділі огляд літератури достатньо лаконічно представлені сучасні наукові дані стосовно основних напрямків дисертаційного дослідження. У главі 1.1. добре висвітлено патогенетичні передумови поєданого перебігу АГ та ожиріння, а саме епідеміологічні аспекти перебігу АГ й ожиріння та роль жирової тканини, як спільної ланки патогенезу у розвитку серцево-судинної патології. У главі 1.2. представлені сучасні наукові погляди та дослідження відносно значення ірисину та несфатину-1 у розвитку та наростанні тяжкості у хворих з АГ та супутнім ожирінням. У главі 1.3. огляду літератури представлені сучасні погляди на застосування антигіпертензивної терапії у хворих з ожирінням.



Огляд літератури представляє наукову обґрунтованість дослідження обраних адипокінів. Дисертант провів аналіз літературних джерел, що дозволяє йому виявити основні закономірності змін рівня ірисину та несфатину-1 у хворих на АГ й ожиріння.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» автор висвітлює наукові методики, використані у роботі та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих. Наведена детальна клінічна характеристика основної та групи порівняння. Представлені основні методи дослідження, лікувальні тактики обстежених відповідають протоколам надання медичної допомоги цього контингенту хворих.

У розділах 3 та 4 власних спостережень дисертант переконливо доводить, що у пацієнтів на АГ та ожиріння зменшення вмісту у сироватці крові ірисину  $<1,19 \pm 0,03$  нг/мл та підвищений вміст у сироватці крові несфатину-1  $>6,95 \pm 0,04$  нг/мл призводять до структурно-функціональних змін у міокарді лівого шлуночка у вигляді зменшення здатності міокарда до скорочення та збільшення його порожнин і розмірів. А також встановлює що, маркерами ускладненого перебігу АГ та ожиріння є концентрація ірисину нижча за 1,08 нг/мл, концентрація несфатину-1 вища за 7,86 нг/мл, індекс маси тіла вищий за 26,79 кг/м<sup>2</sup>, рівень тригліцеридів більше 1,31 ммоль/л, кінцевий систолічний об'єм більше 171 мл і фракція викиду лівого шлуночка нижче 36 %.

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

Дисертація написана грамотною українською мовою, сприймається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Дисертаційна робота Шапаренка О.В. виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник - д.мед.н.,



проф. Кравчун П.Г.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено роль ірисину в патогенезі порушень адипокінового обміну у хворих на АГ, оцінено вміст несфатину-1 в сироватці крові хворих на АГ з ожирінням та без нього, з'ясовано наявність і характер зв'язків між гормонами жирової тканини та показниками вуглеводного, ліпідного обмінів у обстежених в залежності від наявності ожиріння. Теоретично і практично обґрунтована доцільність визначення ірисину та несфатину-1, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки в прогнозуванні ускладненого перебігу АГ та ожиріння.

Таким чином, дисертація Шапаренка О.В. містить ряд наукових обґрунтувань в напрямку вдосконалення діагностики та лікування АГ у поєднанні з ожирінням, що є суттєвим вкладом як в медичну науку, так і в практичну охорону здоров'я.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Визначено роль гормонів жирової тканини, а саме ірисину та несфатину-1, у розвитку АГ та ожиріння, що свідчить про активацію імунозапальних процесів у патогенезі АГ та найвищу їх виразність у разі наявності супутнього ожиріння.

Визначено роль впливу дисбалансу адипокінів на розвиток порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на АГ та ожиріння, а саме зниження рівня ірисину від  $1,96 \pm 0,06$  нг/мл та підвищення рівня несфатину-1 до  $6,95 \pm 0,04$  нг/мл пов'язано з метаболічними порушеннями у вигляді гіперінсулінемії, зниження чутливості тканини до інсуліну, збільшення проатерогенних та зменшення атерогенних субпопуляцій холестерину крові.

Доведено, що зменшення вмісту у сироватці крові ірисину та підвищення несфатину-1 приводить до структурно-функціональних змін серця у вигляді зменшення здатності міокарда до скорочення та збільшення порожнини і розмірів лівого шлуночка та грає роль у несприятливому ремоделюванні міокарда.



Встановлено діагностичну цінність рівнів ірисину та несфатину-1 щодо прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ та ожиріння та розроблено модель стратифікації ризику розвитку ускладненого перебігу АГ з супутнім ожирінням, що дозволяє з високою надійністю (97,3%) оптимізувати прогноз.

Обґрунтовано призначення комбінації інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністів кальцію за рахунок більш позитивного впливу на стан гуморальних, метаболічних і гемодинамічних показників.

Наукова новизна підтверджена патентом на корисну модель № 125629 Україна: «Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1»: МПК G01N 33/50 (2006.01). № u2018 00844; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. 4 с.; патент на корисну модель № 126622 Україна: «Спосіб оцінки ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнями несфатину-1 та ірисину»: МПК (2008.01) G01N 33/00 G01N 33/50 (2006.01). № u2018 01166; заяв. 07.02.2018; опубл. 25.06.2018, Бюл. № 12. 4 с.; патент на корисну модель № 125189 Україна: «Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину»: МПК G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00897; заяв. 31.01.2018; опубл. 25.04.2018, Бюл. № 8. 4 с.; патент на винахід № 119204 Україна: «Спосіб оцінки структурно-функціональних пошкоджень серця у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та ожиріння»: МПК G01N 33/53 (2006.01). № u2018 00845; заяв. 30.01.2018; опубл. 10.05.2019, Бюл. № 9. 4 с..

**Практичне значення.** Використання лікарями закладів охорони здоров'я рекомендацій щодо оцінки типів ремоделювання міокарда лівого шлуночка, прогресування інсулінорезистентності та порушень ліпідного



обміну у хворих на АГ й ожиріння за рівнями ірисинемії та несфатинемії-1 сприятиме покращенню діагностики захворювання.

Результати дослідження дозволяють сімейному лікарю, лікарю-терапевту, кардіологу надавати перевагу призначенню раміприлу та лерканідіпіну внаслідок антигіпертензивного ефекту і виразного позитивного впливу на структурно-функціональні параметри серця, показники вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на АГ з супутнім ожирінням, що дозволить оптимізувати терапевтичні стратегії за рахунок гуморальних, метаболічних та гемодинамічних ефектів.

Результати досліджень впроваджені у роботу: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької ОДА, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», КЗОЗ Мереф'янська центральна районна лікарня відділу охорони здоров'я Харківської РДА, КЗОЗ РТМО «Дергачівська центральна районна лікарня», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КУ Міська лікарня №7, м. Запоріжжя, Комунальне підприємство «Полтавський обласний клінічний медичний кардіологічний центр Полтавської обласної ради», що підтверджено актами впровадження в кількості 67.

За результатами дослідження до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я відповідно до пріоритетів сфери охорони здоров'я України, було включено 4 наукові повідомлення: Реєстр. № 114/5/18 «Спосіб прогнозування прогресування інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем ірисину»; Реєстр. № 146/5/18 «Спосіб діагностики метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнем несфатину-1»; Реєстр. № 147/5/18 «Спосіб діагностики ремоделювання міокарда у хворих на



артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням за рівнями несфатину-1»; Реєстр. № 148/5/18 «Спосіб діагностики ремоделювання міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням шляхом вимірювання концентрації ірисину».

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої ХНМУ.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.** Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Шапаренком О.В, підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертант провів обстеження 105 хворих на АГ. Пацієнти були розподілені на групи залежно від наявності ожиріння.

Реалізуючи мету та завдання дисертаційного дослідження, дисертант, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використав низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення інсуліну, ірисину, несфатину-1, розраховано параметри інсулінорезистентності за індексом Homeostasis Model Assessment; всім хворим проводилося ехокардіографічне дослідження.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 36 наукових праць, у тому числі: 7 статей у наукових виданнях, рекомендованих МОН України (1 - у моноавторстві), серед яких 3 статті в іноземних журналах, у тому числі 2



статті у виданні, що увійшло до міжнародної наукометричної бази Scopus, 3 патенти України на корисну модель, 1 патент України на винахід, 2 інформаційні листи про нововведення в сфері охорони здоров'я, 25 тез – у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Результати досліджень, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації Шапаренка О.В. оприлюднено і обговорено на 23 наукових конференціях, у тому числі міжнародних. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

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

Принципових і суттєвих зауважень до роботи не виникло, всі розділи було оцінено позитивно. Є окремі зауваження щодо оформлення результатів дослідження, зустрічаються стилістичні помилки. Проте, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

Також хочеться поставити ряд запитань, які мають наукове значення та можуть стати напрямком подальшої роботи з даної проблематики:

1. Чому перевагу слід надавати призначенню комбінації іАПФ й АК, а не іАПФ та тіазидних діуретиків?

2. Які найбільш інформативні предиктори розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ та ожиріння за результатами Вашого дослідження?

### **ВИСНОВОК**

Дисертація Шапаренка О.В. «Оптимізація діагностики порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння», виконана під керівництвом д.мед.н., професора П.Г. Кравчуна, є закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують для внутрішньої медицини конкретне завдання –



оптимізація діагностики порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння та прогностичне значення ірисину та несфатину-1 у виборі тактики лікування та прогнозування розвитку ускладнень.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Шапаренка О.В. «Оптимізація діагностики порушень адипокінового обміну у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння» відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

завідувач відділу клінічної фармакології та  
фармакогенетики неінфекційних захворювань  
ДУ «Національний інститут терапії  
імені Л. Т. Малої НАМН України»,  
д.мед.н., професор



*Ю.С. Рудик*

Рудик Ю.С.

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА	
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"	
ВІРНО	
Посада	<i>ст. інженер з кадрів</i>
Підпис	<i>Ю.С. Рудик</i>
" "	20 р.