

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Котюжинської Світлани Георгіївни дисертаційну роботу *Кузнецової Ганни Сергіївни* «Роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі діабетичної хвороби нирок та можливості її корекції при лікуванні ЦД», яка подана в спеціалізовану раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті МОН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія (22 – Охорона здоров'я)

Актуальність теми дисертації.

На сьогоднішній день проблема діабетичної нефропатії як тяжкого ускладнення цукрового діабету (ЦД), є однією з провідних причин термінальної ниркової недостатності в індустріально розвинених країнах та основною причиною смерті при ЦД 1 типу. Значну роль в цих процесах відіграє функціональний стан ниркового ендотелію, оскільки близько 30 % всієї ендотеліальної вистилки судин організму знаходиться саме в нирках.

Ендотеліальну дисфункцію визнано одним із основних чинників патогенезу діабетичних ангіопатій, атеросклерозу та його ускладнень, серцевої недостатності тощо. Пошкодження ниркового ендотелію порушує нормальні регуляторні зв'язки, виникає дисбаланс активних судинних медіаторів, змінюється антитромбогенна активність судинної стінки. Під впливом довготривалої гіперглікемії клітини ендотелію починають продукувати фактори, що прискорюють процеси пошкодження: ендотеліну-1, активується експресія молекул клітинної адгезії, посилюється агрегація тромбоцитів, проліферація гладком'язових клітин.

Дисертант відзначає, що процес порушення судин практично завжди починається на рівні ендотелію, хоча клінічний результат визначається дійсно ступенем ураження судин на рівні медії (атеросклероз судин). Саме внутрішній шар клітин в судинах першим підпадає під вплив порушення обміну глюкози. Тривала дія гіперглікемії в даний час визнана одним з основних факторів патогенезу діабетичних судинних ускладнень, асоційованого, перш за все, з посиленням ферментативного і

неферментативного глікозилування білків і ліпідів, активацією протеїнкінази С, реактивних форм кисню і кінцевих продуктів глікозилування. Зазначені зміни в ендотелії сприяють порушенню проникності судин, що може призвести до інфільтрації стінки судин ліпідами або ліпопротеїдними комплексами з подальшими добре відомими морфологічними елементами атеросклерозу

Однак біохімічні та клітинні зв'язки між підвищеним рівнем глюкози в крові та структурно-функціональними механізмами порушеннями ендотелію залишаються в повному обсязі не розкритими. Зрозуміло, що оцінка ендотеліальної дисфункції в патогенезі розвитку хвороб повинна бути комплексною та системною, базуватися на дослідженні порушень функцій ендотелію, вивченні маркерів його пошкодження, сприяти розробці відповідних сучасних методів лікування.

У зв'язку з вищезазначеним представлена до захисту дисертаційна робота Г. С. Кузнецової на тему: «Роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі діабетичної хвороби нирок та можливості її корекції при лікуванні ЦД» без сумніву є надзвичайно актуальною, соціально значущою та важливою для патологічної фізіології, клінічної патологічної фізіології, ендокринології, а також низки споріднених клінічних дисциплін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи Державного Підприємства «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України» в рамках теми «Дослідження ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті, можливість і ефективність застосування нової методики лікування цукрового діабету», № держ. реєстрації 0118U001852, термін виконання 01.09.2018 - 30.06.2019 рр. Дисертант був відповідальним виконавцем цієї теми.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Серед найбільш важливих нових даних, отриманих дисертантом, слід вважати вперше отримані факти, які дозволяють розглядати ендотеліальну дисфункцію як зворотній процес незалежно від типу ЦД, та є обґрунтуванням проведення ангіопротекторної терапії.

Автором вперше надано порівняльну характеристику функціонального стану ендотелію чоловіків і жінок хворих на ЦД та висунуто припущення, що пошкодження ендотелію посилюється на тлі ендокринного старіння жінок, асоційованого з ЦД 2 типу.

Дисертантом доведено, що поліпшення глікемічного контролю і комплексна патогенетична терапія наявних ускладнень ЦД сприяє протекції судин внаслідок послаблення дії патогенних чинників на ендотелій, з одного боку, та корекції енергодефіциту функціонального стану ендотеліальних клітин, яке виникає при абсолютному або відносному дефіциті інсуліну у пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу, з іншого боку.

В дисертації вперше встановлено, що підвищення рівнів ендотеліоцитемії та ендотеліальної десквамації є один з етапів дисфункції і недостатності ендотелію незважаючи на відмінності в етіології і особливості патогенезу ЦД 1 і 2 типу.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Поглиблені існуючі уявлення щодо ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку діабетичних мікроангіопатій. З'ясовано, що вираженість ступеню гіпергліемії призводить до більш вагомого збільшення ендотеліальної десквамації та обумовлює патогенез ушкодження судин у пацієнтів із ЦД.

Доведено, що високий ступінь пошкодження ендотелію не завжди характеризується одночасною наявністю ендотеліальної дисфункції за рахунок компенсаторних можливостей ендотелію, які тривалий час не виснажуються, про що свідчить наявність стабільних метаболітів оксиду

азоту, в той час, як концентрація циркулюючих ендотеліальних клітин відображає тяжкість структурних, але не функціональних змін ендотелію.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі проведених досліджень патогенетично обґрунтована методика визначення концентрації загальної кількості циркулюючих ендотеліоцитів та рівня циркулюючих ендотеліальних клітин на різних стадіях розпаду як незалежного, ефективного, чутливого і недорогого маркера структурного стану ендотелію, яка дозволяє об'єктивно оцінювати вплив медикаментозної терапії або лікарського засобу на ендотелій.

Враховуючи стратегію лікування рекомендується використовувати математичну модель для прогнозування рівня ендотеліоцитемії через 10 днів та через 3 місяці після лікування пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу в залежності від вихідного рівня ендотеліоцитемії.

Результати роботи впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу на кафедрі патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, застосовуються в науково-дослідній роботі ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», використовуються в лікувальній роботі в КНУ «Одеський обласний клінічний медичний центр» Одеської Обласної Ради.

Ступень обґрунтованості наукових положень.

Дослідження Кузнецової Г. С. виконане на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних, інформативних, патофізіологічних, загальноклінічних, біохімічних, морфологічних, аналітико-статистичних методів дослідження. Положення дисертаційної роботи ґрунтуються на достатній кількості клінічного матеріалу – 130 хворих на ЦД1 і 2 типу з важким перебігом захворювання у віці 18-80 років (серед них 72 жінки і 58 чоловіків); 20 добровольців віком 32-80 років, які не страждали ендокринними і серцево-судинними захворюваннями (контрольна

група). Дослідження проведені згідно з протоколами клінічних обстежень та письмової згоди пацієнтів, з дотриманням етичних правил.

Проведений статистичний аналіз виділених дисертантом груп хворих за основними показниками засвідчує релевантність груп та можливість статистичної оцінки та співставлення отриманих результатів. В дисертаційній роботі використані сучасні загальноприйняті методи статистичної обробки отриманих результатів, що впливає з наведених таблиць і графіків фактичних даних. До уваги дисертант приймав лише статистично відмінні розбіжності.

Автор проаналізував отримані результати, зіпоставив їх з даними літератури, що дозволило належним чином обґрунтувати наукові положення і висновки, які логічно випливають з поставлених завдань.

Оцінка структури, об'єму та змісту роботи.

Дисертаційна робота викладена на 193 сторінках друкованого тексту (основний текст – 145 сторінок). При оформленні дисертації Кузнцова Г.С. скористалася загальноприйнятими рекомендаціями, тому робота складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, який вміщує 152 джерела (58 – кирилицею та 94 – латиницею). Робота ілюстрована 40 таблицями, 30 малюнками.

Достовірність та обґрунтованість наукових положень дисертаційної роботи та сформульованих у ній висновків підтверджується достатньою кількістю клінічного матеріалу та застосуванням адекватних сучасних методів дослідження запланованих показників.

У вступі здобувач згідно положень ДАК висвітвив сучасний стан проблеми, виклав актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, визначив мету і задачі дослідження, чітко обґрунтував і сформулював об'єкт і предмет дослідження, виділив наукову новизну

отриманих результатів і їх практичне значення, зазначив комплекс патофізіологічних, загальноклінічних, лабораторних, біохімічних, морфологічних, інструментальних та статистичних методів до вирішення поставлених завдань, форми оприлюднення і впровадження в практику та особистий внесок у роботу.

Перший розділ дисертаційної роботи, який складається із чотирьох підрозділів, присвячений огляду наукової літератури та узагальненню сучасних поглядів на стан вивчення патогенезу ендотеліальної дисфункції при цукрового діабету 1 та 2 типів, автор детально проводить аналіз значення дисфункції ендотелію в загальному контексті патогенезу діабетичного ураження судин та особливості в розвитку діабетичної хвороби нирок. Наведений аналіз літературних джерел переконливо вказує на важливість наукових досягнень у такому напрямку та перспективи подальших досліджень цієї ланки у формуванні відповідних порушень. Огляд літератури достатньо повний, написаний в аналітичному стилі і дає уявлення про проблему, що вивчається, узагальнення дозволяють краще зрозуміти нез'ясовані і маловивчені аспекти пошкодження ендотелію у пацієнтів із діабетом та необхідність проведеного дослідження.

У **розділі 2**, що стосується матеріалів і методів дослідження, дано обґрунтування вибору клінічних моделей та їх розподіл на групи. Ретельно описані методи оцінки загальноклінічного та глікімічного профілю хворих на ЦД. Для з'ясування патогенетичних механізмів порушень структурного і функціонального стану ендотелію на клінічних моделях та в групі добровольців використані біохімічні, фотоколориметричні, морфологічні методики, які відповідають сучасному рівню, достатньо інформативні, ґрунтуються на принципах наукової доказовості та достовірності. Наведені методи статистичного аналізу свідчать про верогідність та відтворюваність отриманих результатів і можливість порівняння з тими, що наведені в літературі.

Основна частина дисертації викладена в третьому, четвертому, п'ятому розділах власних досліджень.

Третій розділ присвячено аналізу клінічної характеристики пацієнтів хворих на цукровий діабет, оцінюванню функціонального стану ендотелію в залежності від типу і тривалості ЦД, статі і компенсації вуглеводного обміну. За результатами низки досліджень, які наведені у 3 підрозділах цієї частини наукової роботи впевнено доведено, що визначення концентрації ендотеліоцитемії є незалежним предиктором ступеня тяжкості ЦД і ймовірності розвитку і прогресування діабетичних мікро- і макросудинних ускладнень.

Наведені та проаналізовані показники десквамації ендотелію у пацієнтів з відмінностями в етіології і патогенезі ЦД, відображують картину ендотеліального ушкодження, а саме тяжкість структурних, але не завжди функціональних змін ендотелію.

Автор припускає, що виявлені кількісні та якісні відмінності в концентрації стабільних метаболітів оксиду азоту, вказують на те, що компенсаторні можливості організму, зокрема ендотелію, дуже значні і довго не виснажуються у пацієнтів із ЦД.

У **четвертому розділі** дисертант наводить дані, що стосуються характеристики функціонального стану ендотелію, метаболічного контролю, ліпідний обмін та функціональний стан нирок у хворих на тлі компенсації порушень вуглеводного обміну. Отримані результати викладені у двох підрозділах та знайшли відображення у 13 рисунках та 30 таблицях. Наведені дані свідчать, що вираженість ступеню гіпергліємії призводить до більш вагомого збільшення ендотеліальної десквамації та обумовлює ушкодження ендотелію. Автором з'ясовано, що ендотеліальна дисфункція є зворотним процесом внаслідок протекції судин незалежно від типу ЦД за умов покращення глікемічного контролю та комплексної терапії наявних ускладнень ЦД про що свідчить функціональний стан нирок у хворих цієї категорії після трьох місяців лікування. Доведено прогностичну значимість

зокрема, 1 монографію, 3 статті надруковані в журналах, що індексуються на базі Scopus, 10 статей у наукових журналах, рекомендованих ДАКМОН України, з яких 4 статті – в зарубіжних наукових періодичних виданнях медичної спрямованості Італії, Польщі та Індії та 7 тез доповідей у матеріалах і збірниках конференцій та конгресів.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації.

Дисертаційна робота та автореферат написані в науковому стилі. Автореферат за змістом і формою відповідає вимогам наказу МОН України від 12.01.17 р. № 40, і містить усі основні положення дисертаційної роботи.

Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження. Слід відмітити, що принципівих недоліків стосовно змісту роботи не виявлено. Зустрічаються деякі окремі орфографічні та стилістичні помилки, зокрема «оборотні», «по осмотичному типу», «з дисбалансом між продукцією», «діабетичної судинних ускладнень» замість «зворотні», «за осмотичним типом», «з дисбалансом продукції», «діабетичних судинних ускладнень». Рисунки 1.2 та 1.4 (с.31,41) подано російською мовою, без посилання та уточнення як в попередніх.

Виявлені недоліки не є принципівими та не впливають на загальну позитивну оцінку всієї роботи в цілому.

У порядку дискусії хотілося би почути від автора відповідь на такі запитання:

1. Чим Ви можете пояснити механізм компенсації функції ендотеліоцитів у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок I-III ст..? На якому етапі, за Вашою думкою, почнуться незворотні процеси декомпенсації?

2. Чи вважає автор, що в усіх випадках виникнення діабетичної нефропатії роль порушення ендотеліальної десквамації має однакове значення, чи є відмінності при різних варіантах розвитку захворювання?

3. Які Ви бачите перспективи патогенетичної корекції ендотеліальної дисфункції при патології судин?

Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці.

Матеріали дисертаційної роботи Г.С. Кузнецової можуть бути рекомендовані для подальшого поглибленого вивчення у навчальній діяльності медичних закладах вищої освіти при викладенні розділів загальної патофізіології, патофізіології нирок та патофізіології ендокринної системи.

Клінічна спрямованість висновків дисертаційної роботи в частині корекції ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті дозволяє рекомендувати результати до практичного використання при лікуванні і профілактиці діабетичних судинних ускладнень в роботі терапевтичних, ендокринологічних, нефротичних відділень обласних та міських лікарень.

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Кузнецової Ганни Сергіївни на тему: «Роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі діабетичної хвороби нирок та можливості її корекції при лікуванні ЦД» є самостійною, завершеною, кваліфікаційною науковою працею. Робота виконана на сучасному науковому та методичному рівні. Отримані нові, обґрунтовані, достовірні результати у медичній галузі науки, сукупність яких містить нове рішення актуальної проблеми сучасної патологічної фізіології, зокрема, дозволяє уточнити роль ендотеліальної дисфункції в розвитку діабетичних мікроангіопатій, що є самостійною ланкою в патогенезі ниркової недостатності.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, науковою новизною, глибиною аналізу, обґрунтованістю висновків, теоретичною і практичною цінністю результатів дослідження, рівнем опублікування та оприлюднення результатів дисертація відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Кабінетом Міністрів України 24 липня 2013 року за № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.), а її автор – Кузнецова Ганна

Сергіївна – заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук (доктор філософії) за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія (22 – Охорона здоров'я).

Офіційний опонент

декан медичного факультету № 1,
професор кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

С. Г. Котюжинська

Підпис професора Котюжинської С.Г.
ЗАСВІДЧУЮ:
Вчений секретар ОНМедУ,
професор



О.Л.Аппельханс