

## ВІДГУК

щодо дисертаційної роботи Кузнецової Ганни Сергіївни  
на тему: «**Роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі діабетичної  
хвороби нирок та можливості її корекції при лікуванні цукрового  
діабету**», що представлена до захисту у спеціалізовану вчену раду  
Д 55.051.05 Сумського державного університету МОН України  
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

**Актуальність теми дисертації.** На сьогодні актуальність проблеми цукрового діабету (ЦД) обумовлена масштабністю розповсюдження хвороби, високим відсотком інвалідизації та смертності пацієнтів. Тому поширеність цукрового діабету у наші дні порівнюють з неінфекційною пандемією 21 сторіччя. За прогнозами ВООЗ до кінця 2045 року кількість хворих на цукровий діабет сягне 629 мільйонів осіб. Чинником, що посилює небезпечність захворювання є його важкі й прогресуючі ускладнення, зокрема розвиток мікро- та макроангіопатій. Ураження нирок у хворих на цукровий діабет є додатковим несприятливим фактором, що призводить до інвалідизації хворих, створює додаткові загрози їх життю. Тому сьогодні існує об'єктивна необхідність, з одного боку, у постійному якісному моніторингу захворювання, а з іншого - патогенетично обґрунтованій нейропротекції. Патофізіологічний каскад, який реалізується при цукровому діабеті асоціюється з розвитком кардіоваскулярної патології та метаболічними розладами, що виникають за цих умов - інсулінорезистентністю, гіперглікемією, дисліпідемією, мікроальбумінурією, активацією прозапальних і протромботичних станів і прогресуванням ендотеліальної дисфункції (ЕД). Тому розробка методів ранніх предикторів метаболічних порушень, які розвиваються при ЦД і сприяють формуванню ЕД, має важливе медичне і соціальне значення. Оцінка ЕД дає можливість не тільки визначити ступінь пошкодження ендотелію у пацієнтів із діабетом, а й дослідити реакцію ендотелію на коливання рівня глікемії, особливо в динаміці процесу лікування. Незважаючи на активне вивчення ролі ЕД при ЦД, невизначеними залишаються питання про динаміку процесу десквамації ендотелію при лікуванні ЦД 1-го і 2-го типів, її інтенсивність, вплив сучасних методів корекції рівня глюкози на ступінь десквамації. Слід зауважити, що контроль показників циркулюючих ендотеліальних клітин є важливим показником ефективності медикаментозної терапії та корекції порушень вуглеводного обміну і може бути використаним у плануванні лікування.

Саме у цій площині й знаходяться дослідження Кузнецової Г.С. А значить наукова, практична та соціальна значимість даного дисертаційного дослідження не викликає сумніву.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, яка виконувалася в Державному підприємстві «Український науково-дослідний

інститут медицини транспорту» МОЗ України «Дослідження ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті, можливість і ефективність застосування нової методики лікування цукрового діабету» (№ держ. реєстрації 0118U001852). Дисертантка була відповідальним виконавцем цієї теми.

**Новизна результатів роботи, її положень та висновків.** Авторкою вперше встановлено, що у пацієнтів із ЦД 1-го і 2-го типів спостерігається аналогічна картина ендотеліального ушкодження і відбувається прискорений розпад ЦЕК. Показано, що компенсаторні функціональні можливості ендотеліоцитів у пацієнтів із ЦД зберігаються навіть при вираженому пошкодженні і десквамації ендотелію і присутні як у пацієнтів без ознак патології нирок, так і у пацієнтів із ДХН I-III ст. Виявлено, що високий ступінь пошкодження ендотелію у пацієнтів із ЦД як 1-го, так і 2-го типів не завжди характеризується одночасною наявністю ЕД. Вперше продемонстровано, що поліпшення глікемічного контролю і комплексна терапія наявних ускладнень ЦД призводить до значного зниження ендотеліального ушкодження у пацієнтів як з 1, так і з 2 типом ЦД, а значить, сприяє протекції судин. Вперше доведено перевагу застосування комбінації пероральної цукрознижувальної терапії з використанням аналога інсуліну гларгіну у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а також комбінації аналога інсуліну гларгіну та інсуліну короткої дії за даними десквамації ендотелію.

**Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.** У результаті проведеного дослідження було уточнено наукові дані про роль ендотеліальної дисфункції у розвитку діабетичних мікроангіопатій у пацієнтів із ЦД 1-го і 2-го типів, зокрема, діабетичної хвороби нирок, доведено прогностичну значимість визначення показників ЕД на тлі комплексного консервативного лікування в до- і післястаціонарному періодах. Авторкою показано, що визначення концентрації загальної кількості циркулюючих ендотеліоцитів і рівня ЦЕК є незалежним, ефективним, чутливим і недорогим маркером визначення структурного стану ендотелію і дозволяє об'єктивно оцінювати його до і після комплексного лікування. Авторкою запропоновано математичну модель для прогнозування рівня ендотеліоцитемії через 10 днів після лікування пацієнтів із ЦД 1-го і 2-го типів у залежності від вихідного рівня ендотеліоцитемії, а також робити прогноз рівня ендотеліоцитемії через 3 місяці, згідно даних про ЦЕК на 11 день стаціонарного лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес і науково-дослідну роботу на кафедрах патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, використовуються в науково-дослідній роботі Державного Підприємства «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» і лікувальній роботі Комунальної Некомерційної Установи «Одеський обласний клінічний медичний центр» Одеської Обласної Ради.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Завдання

дослідження цілком відповідають поставленій меті. Побудова та організація роботи логічні та послідовні. Сформульовані Г.С. Кузнецовою наукові положення, узагальнення та висновки базуються на достатній кількості спостережень: 150 осіб, серед яких 130 хворих на ЦД 1-го і 2-го типів з важким перебігом захворювання і 20 практично здорових осіб без ендокринної патології. У дослідженнях застосовані сучасні об'єктивні методики, які є адекватними поставленим завданням. Їх вибір дозволив авторці вирішити мету дослідження на сучасному методичному рівні, отримати вірогідні результати та зробити обґрунтовані висновки.

Проведені дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України на етапі планування та завершення і відповідають міжнародним вимогам Хельсінської декларації про права людини і біомедицину.

Достовірність наукових положень захищено аналітичними методами статистики. Статистична обробка даних проводилася за допомогою програм R версії 3.5.1, Microsoft Excel 2019 з пакетом Real Statistics Data Tool 2019.

Результати виконаного статистичного аналізу подаються в 40 таблицях і 30 рисунках із зазначенням рівня значимості для кожного дослідженого показника. Висновки логічні, впливають з матеріалів дослідження, чітко сформульовані, конкретні, відповідають поставленим завданням.

Факти, які б свідчили про недостовірність наведеної у дисертації інформації не виявлені.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За темою дисертації опубліковано 21 наукову роботу, в тому числі 1 монографію, 9 статей у фахових наукових журналах, рекомендованих МОН України, 4 - у зарубіжних наукових виданнях, 3 - в журналах, що індексуються в наукометричній базі даних Scopus, 7 тез доповідей у матеріалах і збірках конференцій та конгресів. Сукупність усіх публікацій у повній мірі відображає викладені в дисертації результати дослідження. Зміст анотації є ідентичним основним положенням дисертації. Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України і містить усі основні положення дисертації.

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

Дисертаційна робота побудована за класичною схемою, відповідно сучасним вимогам до оформлення дисертацій. Загальний обсяг роботи 193 сторінки комп'ютерного машинопису (основний текст – 145 сторінок). Складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалів і методів досліджень, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (налічує 152 бібліографічних описи (58 кирилицею, 94 (62%) – латиницею), додатків. Мова дисертації – українська.

У вступі дисертантка чітко і лаконічно окреслює обґрунтування вибору теми дисертаційного дослідження, логічно формулює мету і завдання роботи, зазначає зв'язок з науковими планами і темами, наводить новизну і практичну значимість результатів, особистий внесок у виконання роботи, рівні її апробації та публікації, структуру і обсяг самої роботи.

Огляд літератури (40 сторінок) складається з 4-х підрозділів. Дисертантка наводить дані стосовно патогенезу ендотеліальної дисфункції за умов цукрового діабету 1-го і 2-го типів, взаємодії між пов'язаними з гіперглікемією патологічними процесами, які беруть участь в ушкодженні ендотеліоцитів – оксидативним стресом, хронічним запаленням, дисфункцією мітохондрій і ендоплазматичного ретикулума, резистентністю до інсуліну, дисліпідемією.

Дисертантка обґрунтовано підкреслює, що хронічна гіперглікемія вважається первісною причиною розвитку ЕД і асоційована з посиленням ферментативного і неферментативного глікозилювання білків і ліпідів, активацією протеїнази С, розвитком реактивних форм кисню і кінцевих продуктів глікозилювання, гіперактивацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, дисліпідемією, порушенням експресії генів та ін.

Розділ «Матеріали і методи дослідження» містить опис методів дослідження: загальноклінічних, лабораторних, дослідження стану ендотелію, інструментальних та методів статистичного аналізу.

Розділи 3,4,5 присвячені викладенню результатів власних досліджень дисертантки. Наведена клінічна характеристика пацієнтів та групи контролю, показники десквамації ендотелію за цукрового діабету в залежності від типу і тривалості хвороби, статі, компенсації вуглеводного обміну, оцінка функціонального стану ендотелію за концентрацією стабільних метаболітів оксиду азоту. Окремо зазначено роль корекції вуглеводного обміну і наявних судинних ускладнень ЦД 1-го і 2-го типів на ендотелій судин, ліпідний обмін та показники функціонального стану нирок впродовж 3 місяців дослідження, проведено оцінку функції нирок у зіставленні з ЕД.

Для визначення важливості предикторів і здатності прогнозувати розвиток ЕД, дисертанткою була побудована класифікаційна модель к-найближчих сусідів. В якості предикторів використані дані про вік пацієнтів, рівні глікозилюваного гемоглобіну, швидкість клубочкової фільтрації і рівень загальної ендотеліоцитемії серед пацієнтів із ЦД і практично здорових осіб. Дисертантка виявила, що найвищу прогностичну важливість мали рівень глікозилюваного гемоглобіну і показник ендотеліоцитемії, які склали 100% і 84,74%, відповідно. Дана класифікаційна модель мала точність 94,5%, специфічність 100%, чутливість 96,6%, AUC 96,3%, що свідчить про достатню клінічну і прогностичну цінність методу оцінки циркулюючих ендотеліальних клітин.

Дисертанткою встановлено, що компенсаторні можливості ендотеліоцитів у пацієнтів із ЦД зберігаються навіть при вираженому пошкодженні ендотелію і присутні як у пацієнтів без ознак патології нирок, так і у пацієнтів з ХХН I-III ст. Дисертантка вважає, що активація синтезу NO

навіть в умовах пошкодження ендотелію сприяє включенню ниркового резерву. Але подальше прогресування ЦД з пошкодженням гломерулярного ендотелію веде до загибелі клубочків і прогресуванню ХХН з розвитком ниркової недостатності. Виходячи із такого припущення, визначення як загального рівня ЦЕК, так і концентрації ЦЕК на різних стадіях розпаду дозволяє визначити наявність ендотеліального ушкодження у пацієнтів із ЦД до моменту маніфестації ДХН і зробити прогноз щодо ризиків розвитку і прогресування ДХН. Такий підхід заслуговує на позитивну оцінку, засвідчує розуміння дисертанткою суті проведених досліджень і адекватну оцінку отриманих результатів.

«Аналіз та узагальнення отриманих результатів» (8 сторінок) містить стислий виклад основних положень дисертації. Результати проведених досліджень порівнюються між окремими групами пацієнтів та з деякими даними літератури.

Сформульовані висновки логічно завершують викладення матеріалу, є обґрунтованими щодо отриманих даних.

**Дотримання принципів академічної доброчесності.** Ознак порушення принципів академічної доброчесності не виявлено. Згідно довідки ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України робота була перевірена за допомогою програми «Антиплагіат», оригінальність тексту становить 83%.

#### **Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.**

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, слід відзначити деякі зауваження:

- наявні помилки технічного характеру, а також стилістичні і граматичні помилки.

- огляд літератури становить 40 сторінок і дещо обтяжений наведенням загальних даних про поширеність цукрового діабету, його класифікацію, що більшою мірою стосується актуальності проведеного дослідження, а не аналізу сучасного стану проблеми.

- деякі таблиці (3.19, 4.18) доцільно було б надати у вигляді графіків, що підвищило б їх інформативність та полегшило сприйняття.

- у розділі «Узагальнення та аналіз результатів» авторка стисло виклала отримані результати, проте, на мою думку, недостатньо проаналізувала власні результати з результатами інших авторів. У розділі наведено 15 посилань, які частіше стосуються загальної інформації, а не подібних досліджень інших авторів. Крім того, наведення узагальнюючої схеми, що впливає з отриманих результатів, суттєво прикрасило б роботу.

- список використаних джерел містить 44% посилань пізніших 2010 року.

Слід підкреслити, що наведені зауваження не носять принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки авторки не підлягають сумніву.

Після аналізу дисертаційної роботи залишилися деякі **дискусійні питання**, на які хотілося б почути точку зору авторки роботи.

1. Чому саме функція нирок порушується у хворих цукровим діабетом на початкових стадіях захворювання.
2. Чому у складі комплексної цукрознижувальної терапії для компенсації вуглеводного обміну серед пацієнтів із ЦД 2 типу був використаний аналоговий інсулін гларгін?
3. Судячи по Вашим даним, ступінь ушкодження ендотелію статистично значуще не відрізнявся між групами пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типів на всьому етапі дисертаційного дослідження. Як ви це можете пояснити?

### ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Кузнецової Ганни Сергіївни на тему «Роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі діабетичної хвороби нирок та можливості її корекції при лікуванні цукрового діабету» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою роботою, у якій містяться нові науково обґрунтовані результати, проведених здобувачем досліджень, що розв'язують конкретне наукове завдання в галузі медичних наук – встановлення ролі ендотеліальної дисфункції у патогенезі діабетичної хвороби нирок.

За актуальністю, обсягом і рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, обґрунтованістю висновків дисертація Кузнецової Г.С. відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 зі змінами та доповненнями, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент,  
доктор біологічних наук, професор,  
професор кафедри фізіології і  
патофізіології з курсом медичної біології  
Сумського державного університету  
МОН України



В.Ю. Гарбузова



Гарбузової В.Ю.  
доктор біологічних наук  
відділу кадрів

