

## 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 Молотягіна Дмитра Геннадійовича «Діагностична значимість пентраксина-3 як маркера запалення у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.032 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.** Серцево-судинні захворювання є провідною причиною смерті населення економічно розвинених країн світу, у більшості з них протягом останніх десятиліть реєструється стійка позитивна динаміка показників здоров'я, пов'язаних з цією патологією. Водночас в Україні спостерігається прямо протилежна тенденція: за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед населення зросла в 3,5 рази, а рівень смертності від них – на 46%.

Однією з найбільш частих причин смертності населення є ішемічна хвороба серця (ІХС), що обумовлює ту увагу, яку приділяють вивченню її патогенезу. В Україні поширеність та захворюваність на ІХС щорічно зростає, а смертність від ІХС складає близько 650 на 100 тис. населення.

Вагомим фактором ризику при ІХС є цукровий діабет (ЦД) 2 типу, який став однією з провідних медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що обумовлено високою захворюваністю і його поширеністю, частим виникненням хронічних мікро- і макросудинних ускладнень. На жаль, істотно знизити рівень смертності від ІХС у хворих ЦД поки не вдається в жодній країні світу. Раптова

смерть від серцево-судинних причин при ЦД розвивається у чоловіків на 50%, а у жінок на 300% частіше, ніж у осіб відповідної статі і віку без діабету.

Токсична роль хронічної гіперглікемії у формуванні атеросклеротичного процесу в судинній стінці частково реалізується за допомогою розвитку генералізованої дисфункції ендотелію судин, посилення окисного стресу і діабетичних ліпідних порушень, а також в результаті прямого впливу на кардіоміоцити, серцеву провідність і зміни в дрібних судинах міокарда.

Одним з патогенетичних механізмів атеросклерозу є генералізоване або хронічне запалення. Роль імунного запалення та дисфункції ендотелію в атерогенезі, а також в патогенезі ЦД 2 типу відзначена багатьма авторами. Одним з нових маркерів імунного запалення, що приймає участь у формуванні атеросклеротичної бляшки є пентраксин-3.

Таким чином, запропоноване дослідження підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування поєданого перебігу ішемічної хвороби серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі визначення рівнів маркера запалення пентраксина-3 та встановлення зв'язку з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональними змінами шляхом комплексної оцінки є актуальним і пріоритетним напрямом медицини. Потребує подальшого вивчення оптимізація прогностичних і діагностичних критеріїв перебігу ІХС та ЦД 2 типу 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 0111 U003389; 2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця в умовах поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (№ держреєстрації 0118U000929; 2017-2019 рр.). Дисертант також брав участь у виконанні науково-дослідної роботи кафедри за ініціативною тематикою:

«Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями» (N• 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, 3 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літературних джерел, який налічує 221 наукову публікацію, переважно англомовних – 168. Дисертацію ілюстровано 20 таблицями та 6 рисунками,

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

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання конкретні, аргументовані. Всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображують об'єм проведених досліджень та об'єктивну оцінку одержаної інформації.

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 ІХС та ЦД 2 типу, та роль ЦД 2 типу як спільної ланки патогенезу у розвитку серцево-судинної патології. У главі 1.2. представлені сучасні наукові погляди та дослідження медіаторів запалення в патогенезі ІХС, поєднаної з ЦД 2 типу, зазначена роль новітніх маркерів запалення у патогенезі коморбідних станів. У главі 1.3. огляду літератури представлені основні

терапевтичні підходи при лікуванні ІХС та супутнього ЦД 2 типу.

Огляд літератури представляє наукову обґрунтованість дослідження обраного маркера хронічного запалення – пентраксина-3. Дисертант провів аналіз літературних джерел, що дозволяє йому виявити основні закономірності змін рівня пентраксина-3 у хворих на ІХС та ЦД 2 типу.

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

У розділах 3 та 4 власних спостережень дисертант переконливо доводить, що рівень РТХ-3 у всіх хворих на ІХС був достовірно вищим в порівнянні з групою контролю 65,40% ( $3,41 \pm 0,68$  нг/мл та  $1,18 \pm 0,54$  нг/мл відповідно), а за умов поєданого перебігу ІХС та ЦД 2 типу рівень РТХ-3 був на 80,14% вищий, ніж у осіб контрольної групи та складав  $5,94 \pm 0,57$  нг/мл.

Також було визначено взаємозв'язок між РТХ-3 та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ІХС та ЦД 2 типу. За даними проведеного кореляційного аналізу було виявлено наявність прямих цільних вірогідних зв'язків між рівнем РТХ-3 та рівнями глюкози, інсуліну, індексу НОМА, рівнем тригліцеридів та зворотних – з холестерином ліпопротеїдів високої щільності.

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 Молотягіна Д.Г. виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник д.мед.н.,

професорка Кадикова О.І.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень визначено роль пентраксина-3 в патогенезі розвитку ІХС на тлі ЦД 2 типу, оцінено вміст пентраксина-3 в сироватці крові хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу та без нього, з'ясовано наявність і характер зв'язків між пентраксином-3 і показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у обстежених в залежності від наявності ЦД 2 типу. Теоретично і практично обґрунтована доцільність визначення пентраксина-3, показників вуглеводного, ліпідного обмінів та кардіогемодинаміки в прогнозуванні ускладненого перебігу ІХС та ЦД 2 типу.

Таким чином, дисертація Молотягіна Д.Г. містить ряд наукових обґрунтувань в напрямку вдосконалення діагностики та лікування ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу, що є суттєвим вкладом як в медичну науку, так і в практичну охорону здоров'я.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі представлено нове вирішення одного з актуальних питань сучасної терапії – підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця на тлі цукрового діабету 2 типу на підставі визначення патогенетичного значення маркера системного запалення пентраксину-3 у формуванні метаболічних та структурно-функціональних змін серця, залежність особливостей клінічних проявів у разі коморбідності ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу від рівня пентраксину-3.

Наукова новизна підтверджена патентом на корисну модель № 132550 Україна: «Спосіб оцінки метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за рівнем пентраксину-3»: МПК G01N 33/48 (2006.01). № u2018 11123; заяв. 12.11.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 4 с.; патентом на корисну модель № 143491 Україна: «Спосіб визначення варіантів клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»: МПК G01N 33/48 (2006.01). № u2020 01988; заяв. 23.03.2020; опубл. 27.07.2020, Бюл. № 14. 4 с.

**Практичне значення.** Визначення новітнього маркера хронічного

запалення пентраксина-3 дозволить сімейному лікарю, лікарю-терапевту, кардіологу оптимізувати діагностику та лікування хворих на ішемічну хвороби серця з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Результати досліджень впроваджені у роботу: ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», Комунальне підприємство «Полтавський обласний клінічний медичний кардіологічний центр Полтавської обласної ради», що підтверджено актами впровадження в кількості 17.

Результати дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів 5-го, 6-го курсів медичного факультету та лікарів-інтернів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої ХНМУ.

Із метою оптимізації оцінки порушень вуглеводного та ліпідного обмінів на підставі отриманих результатів розроблено та затверджено для практичної охорони здоров'я спосіб оцінки порушень обмінів вуглеводів і ліпідів у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб оцінки порушень обмінів вуглеводів і ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу за рівнем пентраксину-3» № 60/6-2019.

**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 Молоцягіна Д.Г. підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертант провів обстеження 110 хворих на ІХС. Пацієнти були розподілені на групи залежно від наявності ЦД 2 типу.**

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, пентраксина-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 27 наукових праць, у тому числі: 4 статті у наукових виданнях, рекомендованих МОН України (1 – у моноавторстві), серед яких 1 стаття в іноземному журналі, що увійшов до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, 20 тез у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

**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. Чи проявлялись гендерні особливості пентраксина-3 як маркера метаболічних порушень в отриманих результатах дослідження?
2. Чи може бути пентраксин-3 мішенню для лікування чи є тільки біомаркером запального процесу і метаболічних порушень у пацієнтів з ІХС та цукровим діабетом?

## **ВИСНОВОК**

Дисертація Молотягіна Д.Г. «Діагностична значимість пентраксина-3 як маркера запалення у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу», виконана під керівництвом д.мед.н., професорки О.І. Кадикової, є закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують для внутрішньої медицини конкретне завдання – оптимізація діагностики ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу на підставі визначення патогенетичної ролі пентраксину-3 у формуванні клінічних, глюкометаболічних, кардіогемодинамічних та імунзапальних порушень.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Молотягіна Д.Г. «Діагностична значимість пентраксина-3 як маркера запалення у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу» 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 НАМІ І України»,  
д.мед.н., професор



Рудик Ю.С.

