

ВІДГУК

офіційного рецензента

доктора медичних наук, завідувачки відділу діабетології

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

Національної академії медичних наук України»

Соколової Любові Костянтинівни

на дисертаційну роботу

Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему:

«Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від метаболічної активності мікробіому кишківника та морфо-фенотипових особливостей пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ID 5360 при ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (14.01.14 Ендокринологія).

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Постійно прогресуюче поширення так званих метаболічних захворювань в сучасному світі дозволяє прирівняти їх до «неінфекційної епідемії», що негативно впливає на здоров'я населення, частоту госпіталізації та смертності. В останні десятиліття дослідниками надається значна увага вивченню значення фенотипу ожиріння та надлишку вісцерального жиру в патогенезі метаболічного синдрому (МС), який є кластером чотирьох кардіометаболічних факторів ризику – ожиріння, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, порушення толерантності до глюкози, або цукрового діабету (ЦД) 2 типу. В Україні частота МС варіює від 20 до 35%. Незважаючи на значну кількість досліджень, що присвячені корекції

надлишкової маси тіла, ожиріння та метаболічних проявів МС, на сьогодні ефективність запропонованих програм лишається невисокою, або тривалість ефекту нестійка. Це визначає актуальність дослідження причин і механізмів розвитку дисметаболічних станів як вагової медико-соціальної проблеми та розробки сучасних підходів до їх корекції. Важливим практичним аспектом є застосування новітніх засобів фармакотерапії, що забезпечують високу ефективність, безпечність та комплексний вплив на різноманітні прояви МС. В цьому плані становлять інтерес агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), які регулюють секрецію панкреатичних гормонів залежно від рівня глікемії, сприяють відновленню балансу інсуліну/глюкагону β - і α -клітинами без ризику гіпоглікемічних явищ, а також володіють кардіопротекторними властивостями.

З іншого боку, останні дослідження продемонстрували важливу роль кишкової мікробіоти у підтримці гомеостазу організму, зокрема значення мікробіальних метаболітів в регуляції секреції гормонів інкретинової групи ентероендокринними клітинами кишкового епітелію, які знаходяться у безпосередньому контакті з мікробіальним середовищем. Тому корекція порушень складу кишкової мікробіоти може бути важливим аспектом в терапії ЦД 2 типу.

Основною гіпотезою даного дослідження є припущення, засноване на сучасних даних літератури, про те, що ключовим аспектом комплексного лікування морфо-метаболічних порушень при ЦД 2 типу може бути вплив на метаболічну активність кишкової мікробіоти за допомогою нормалізації її складу інкретиноміметиками, які доведено проявляють кардіопротекторні та антиобезогенні ефекти.

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» у рамках виконання тем, затверджених Президією НАМН України: НДР № 514 «Розробка персоніфікованих підходів у діагностиці та

фармакотерапії цукрового діабету 2 типу» (2016–2018 рр.); НДР № 528 «Дослідити гормонально-метаболичні показники та особливості фармакотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла» (2019–2021 рр.); НДР № 538 «Дослідити фенотипові гормонально-метаболичні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного котранспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (2022–2024 рр.).

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Ступінь обґрунтованості та достовірності виконаних досліджень підтверджується достатньою кількістю обстежених хворих на ЦД 2 типу (153 пацієнта). В роботі використано сучасні клініко-лабораторні та інструментальні методи: загальноклінічні (загальне обстеження пацієнтів та збір анамнезу), антропометричні (маса тіла, зріст, об'єм талії, індекс маси тіла (ІМТ), композицію тіла (методом біоелектричного імпедансу визначали: % загального жиру та води, рівень вісцерального жиру (ВЖ), м'язову та кісткову масу), характеристики вуглеводного обміну, ліпідного спектру сироватки крові, рівні ГПП-1 та мікробіальних метаболітів (КЛЖК і ТМАО), концентрацію в сироватці крові маркера оксидативного стресу 8-ізопростагландину F2 α (8-ізо-PGF2 α), статистичні (оцінка достовірності отриманих результатів).

Положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, є науково аргументованими. До обґрунтування теми дисертації та обговорення результатів залучено посилання на 255 наукових робіт вітчизняних та зарубіжних авторів. Достовірність отриманих результатів (нормальність розподілу, різниця показників між досліджуваними групами та в динаміці терапії) підтверджено із застосуванням сучасних методів варіаційної статистики.

Оцінка змісту дисертації та основних положень дисертації. Проведене дисертантом дослідження надало можливість встановити деякі особливості впливу арГПП-1 на метаболічну активність мікробіому

кишківника залежно від морфо-фенотипових характеристик пацієнтів з ЦД 2 типу.

На основі аналізу результатів обстеження 153 пацієнтів з ЦД 2 типу виявлено зв'язок між ознаками фенотипу ожиріння, ступенем оксидативного стресу та функціональною активністю кишкових бактерій, а саме синтезом КЛЖК. Про це свідчать зворотні кореляційні зв'язки між значеннями ІМТ та рівнями КЛЖК в копрофільтраті (оцтової, пропіонової та масляної кислот).

У пацієнтів з морбідним ожирінням відзначено вищі рівні ТМАО в сироватці крові, глікемії, інсулінемії та НОМА-ІR, більш важкі форми ЦД 2 типу та ССЗ.

Пошукачем досліджено ефекти довгострокової терапії арГПП-1 (6 місяців), що сприяло покращенню вуглеводного і ліпідного обміну, поліпшенню композиції тіла (зниженню % загального та вісцерального жиру, підвищенню скелетно-вісцерального індексу, гідратації організму). Ці зміни супроводжувались достовірним підвищенням концентрації в копрофільтраті оцтової, пропіонової та масляної кислот, що може свідчити про покращення функції/складу кишкової мікробіоти, а саме бактерій-продуцентів КЛЖК. На тлі застосування ліраглутиду виявлено приріст рівня ГПП-1 в крові, а також зниження рівня потенційно токсичного метаболіта ТМАО в сироватці крові.

Проаналізовано вплив терапії арГПП-1 на психометричні характеристики хворих на ЦД 2 типу за допомогою анкетування (ступінь тривожності та депресії, оцінка дистресу, подолання стресу). У пацієнтів обох статей, особливо у жінок, покращились характеристики психоемоційного стану: знизилась загальні показники за госпітальною шкалою тривоги і депресії, сумарний рівень дистресу при діабеті, а також оцінки за шкалою гормонального дисбалансу кортизолу.

Підвищення балів за оцінкою дисбалансу кортизолу відбувалось паралельно зі збільшенням показників ожиріння (ІМТ, % жиру, рівня ВЖ), які своєю чергою корелювали з оцінками за шкалою тривоги та депресії, дистресу

при діабеті. Ці дані вказують на доцільність застосування даних тестів для оцінки ступіню психологічного дистресу у пацієнтів з різними фенотипами.

Загалом, результати, представлені в дисертації К.О. Шишкань-Шишової, обґрунтовують доцільність застосування терапії arГПП-1 у пацієнтів з ЦД 2 типу з метою впливу на метаболічну активність кишкової мікробіоти, зокрема зниження концентрації в сироватці крові пацієнтів мікробіального метаболіту – ТМАО та підвищення вмісту в копрофільтраті коротколанцюгових жирних кислот: ацетату, пропіонату, бутирату. Досліджувані метаболіти являються важливими модуляторами обмінних процесів, а корекція складу/функціональної активності кишкової мікробіоти може бути дієвим засобом нормалізації гормонально-метаболічних порушень у хворих на ЦД 2 типу.

Наукова новизна та практичне значення дослідження та одержаних результатів.

Дисертантом науково обґрунтовано доцільність проведення комплексного моніторингу рівнів низькомолекулярних метаболітів кишкової мікробіоти як показників функціональної активності, з одного боку, корисних пробіотичних бактерій – продуцентів КЛЖК, а з іншого боку – бактерій, що продукують попередник мікробіального метаболіта ТМАО, який у підвищених концентраціях чинить ендотеліотоксичні, протромботичні ефекти. Додатковим показником підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень може бути маркер оксидативного стресу 8-ізопростагландин F2 α .

Продемонстровано, що на тлі застосування arГПП-1 відбувалось зниження концентрації проатерогенного метаболіта ТМАО, що може розглядатися як потенційна терапевтична мішень для мінімізації частоти розвитку та прогресування атеросклеротичних захворювань у пацієнтів з ЦД 2 типу. Одночасно після прийому arГПП-1 зафіксовано підвищення рівнів КЛЖК (оцтової, пропіонової та масляної кислот) в копрофільтраті та зростання концентрації нативного ГПП-1 в крові, що свідчить про позитивний

вплив на склад і метаболічну активність кишкової мікробіоти та секрецію ендогенних інкретинів у хворих на ЦД 2 типу.

Аналіз результатів анкетування пацієнтів дозволив виявити покращення оцінок загального дистресу, зниження балів оцінки гормонального дисбалансу кортизолу у хворих на ЦД 2 типу на тлі застосування арГПП-1, особливо у жінок, що свідчить про сприятливий вплив на психологічний статус та може бути пов'язано зі зменшенням впливу стресових гормонів.

Отримані дані дозволяють рекомендувати призначення арГПП-1 пацієнтам з ЦД 2 типу з різними фенотипами, з метою нормалізації морфо-метаболічних показників, зменшення кардіометаболічного ризику, поліпшення психо-емоційного статусу, що може забезпечуватись частково за рахунок корекції складу та функціональної активності кишкової мікробіоти.

Основні результати дослідження знайшли практичне використання в клінічній роботі відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України" та клінічних відділень ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано наукові праці: 22 наукових публікацій, з яких 4 статті у фаховому науковому журналі категорії А та 9 – у журналах категорії В (включаючи 1 моноstatтю), 9 публікацій у збірниках доповідей конгресів і науково-практичних конференцій, 3 усних і стендових доповідей на конференціях.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності роботи в цілому. Критичних та принципових зауважень до оформлення та змісту дисертаційної роботи не виявлено.

В ході наукової дискусії виникли такі питання:

1. Чи існують науково-обґрунтовані рекомендації для застосування методу біоімпедансу?
2. Чи могла вплинути попередня цукрознижувальна терапія на рівень

КЛЖК?

3. Чому при розподілі на групи за рівнем ГПП-1 обрано показник 1 пмоль/л?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Шишкань-Шишової К.О. на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від метаболічної активності мікробіому кишківника та морфо-фенотипових особливостей пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу», подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.14 «Ендокринологія»), присвячена актуальній проблемі сучасної медицини, є закінченим науковим дослідженням, містить нові положення і нові науково-обґрунтовані результати, що, в цілому, розв'язують важливе науково-практичне завдання – дослідження впливу арГПП-1 на метаболічну активність мікробіому кишківника залежно від морфо-фенотипових характеристик пацієнтів з ЦД 2 типу.

Дисертаційна робота виконана на належному методологічному рівні. Основні положення роботи, сформульовані авторкою дисертації, викладено на підставі аналізу сучасних літературних джерел та результатів власних досліджень, їх обсяг та отримані результати з необхідним статистичним аналізом дозволяють вважати, що отримані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними. Інформаційна база дослідження достатня за обсягом, репрезентативна. Дисертація написана літературною українською мовою, грамотно, логічно, із дотриманням наукового стилю написання.

Виходячи з актуальності, об'єму та рівня досліджень, наукової новизни результатів, теоретичної та практичної цінності отриманих даних, об'єктивності та обґрунтованості висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, дисертаційна робота Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни на тему «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів

рецепторів глюкогаono-подібного пептиду-1 залежно від метаболічної активності мікробіому кишківника та морфо-фенотипових особливостей пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу» повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» і може бути представлена до офіційного захисту, а її автор Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна повністю заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.14 «Ендокринологія»).

Офіційний рецензент,
доктор медичних наук,
завідувачка відділу діабетології
ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
Національної академії
медичних наук України»

Любов СОКОЛОВА

