

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету

Костіцької Ірини Олександрівни,

на дисертаційну роботу Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни

«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 НАМН України» на здобуття ступеня доктора

філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційного дослідження аргументована важливістю покращення медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та розробки персоналізованих підходів до терапії, зокрема із застосуванням новітніх цукрознижувальних засобів, які володіють додатковими антиобезогенними та кардіо-нефропротекторними ефектами та мають високий рівень безпеки. Саме до таких засобів належать агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), гіпоглікемічний ефект яких зумовлений підтримкою інкретинового ефекту. На основі результатів досліджень, що свідчать про зниження ризику серцево-судинної смертності та госпіталізації через серцеву недостатність у пацієнтів із ЦД 2 типу або без нього, застосування цієї групи препаратів рекомендовано Американською діабетичною асоціацією (ADA) та Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) для лікування осіб із ЦД 2 типу та серцево-судинними, нирковими, неврологічними розладами.

Дані літератури демонструють, що препарати групи арГПП-1 мають позитивний вплив на показники композиції тіла хворих на ЦД 2 типу, достовірно знижують масу тіла, зокрема за рахунок зменшення кількості вісцерального жиру – важливого чинника ризику розвитку дисліпідемії та серцево-судинних ускладнень.

Значне поширення ЦД 2 типу, схильність хворих до серцево-судинних подій та важкі наслідки цих ускладнень підкреслюють актуальність теми дисертаційної роботи Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни, яка ставить за мету дослідження особливостей впливу арГПП-1 на метаболічну активність мікробіоти кишківника залежно від морфо-фенотипових характеристик осіб із ЦД 2 типу.

Останнім часом в клінічних дослідженнях, в рамках метаболічного фенотипування, науковці акцентують увагу на показники маркерів оксидативного стресу 8-ізопростагландину F2 α (8-ізо-PGF2 α), в якості біомаркера метаболічного синдрому (МС) та незалежного чинника розвитку МС, ЦД 2 типу та судинних ускладнень. Одним із завдань роботи було вивчення забезпеченості ГПП-1 залежно від фенотипу ожиріння та від рівня вісцерального жиру (ВЖ), який відіграє провідну роль у патогенезі ожиріння та ЦД 2 типу. Дослідження цього питання має важливе значення для прогнозування ефективності гіпоглікемічної терапії залежно від фенотипу пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Тема дисертації 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: «Розробка персоналізованих підходів у діагностиці та фармакотерапії цукрового діабету 2 типу» (2016–2018); «Дослідити гормонально-метаболічні показники та особливості фармакотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла» (2019–2021); «Дослідити фенотипові гормонально-метаболічні

особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (2022–2024).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій забезпечений достатнім обсягом проведених досліджень (у роботі аналізуються результати обстежень 153 пацієнтів із ЦД 2 типу), застосуванням сучасних адекватних меті та завданням методів дослідження: біоелектричний імпеданс, визначення ліпідного спектру сироватки крові, рівнів глікемії та HbA_{1c}, концентрації 8-ізо-PGF_{2α} та ГПП-1 в крові. Визначення рівнів мікробіальних метаболітів (триметиламін-N-оксиду в сироватці крові та вмісту коротколанцюгових жирних кислот в копрофільтраті) дозволило оцінити метаболічну активність кишкових мікроорганізмів, які мають високу біологічну активність, проявляючи ознаки ендотеліотоксичної сполуки (триметиламін-N-оксид) або виступаючи регуляторами метаболічних процесів в організмі (коротколанцюгові жирні кислоти).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.).

Висновки та рекомендації підкріплені достовірною статистичною обробкою отриманих даних та відповідають поставленим завданням, пов'язані з результатами власних досліджень, правильно і повністю відображають наукову новизну, теоретичну і практичну значимість дисертаційної роботи.

Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації. Дисертація написана українською мовою, викладена на 165 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (255 посилань). Робота ілюстрована 22 таблицями та 11 рисунками.

У **вступі** обґрунтована актуальність теми дослідження, сформульовані мета і завдання, описано предмет, об'єкт та методи дослідження, перелічено застосовані методи дослідження. Висвітлені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, особистий внесок здобувача під час роботи, дані про апробацію основних положень дисертації та публікацію її результатів, впровадження їх у теорію та практику, відображена структура та обсяг дисертації.

В **огляді літератури** висвітлені сучасні погляди на механізми біологічних ефектів мікробіоценозу кишківника в нормі та при дисметаболических станах, про значення інкретинової дисфункції при ЦД 2 типу та ефекти інкретиноміметиків в корекції антропометричних, композиційних та гормонально-метаболических порушень залежно від фенотипу пацієнтів. На основі аналізу літературних джерел з даного питання, дисертантом зроблено висновки про головні напрямки досліджень в галузі розробки цілеспрямованих індивідуальних методів корекції цих порушень.

У **розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»** представлено дизайн та методологію дослідження, клінічну характеристику обстежених пацієнтів та принципи розподілу їх на групи; стисло описано використані методи дослідження.

Розділи 3 і 4 описують особливості метаболічної активності кишкової мікробіоти та інкретинової забезпеченості у пацієнтів з ЦД 2 типу залежно від морфо-фенотипових особливостей, зокрема оцінку рівня оксидативного стресу, дослідження концентрації триметиламін-N-оксиду та коротколанцюгових жирних кислот у пацієнтів з ЦД 2 типу залежно від рівня вісцерального жиру, ІМТ та від рівня забезпеченості ГПП-1.

Наступні **розділи 5 і 6** присвячені дослідженню морфологічних, метаболічних та нейропсихологічних ефектів довгострокового застосування препаратів групи арГПП-1 залежно від фенотипу (визначеного за величиною ІМТ та вмістом вісцерального жиру) з урахуванням активності мікробіоти, яка

продукує бактеріальний метаболіт триметиламін-N-оксиду та корисні для організму коротколанцюгові жирні кислоти.

У розділі «**Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень**» авторка узагальнює результати проведеного дослідження, критично оцінює існуючі відомості літератури та підкреслює власні результати виконаного наукового дослідження. У **висновках і практичних рекомендаціях** відображено основні наукові положення отриманих результатів досліджень, здійснено послідовний, логічний та чіткий виклад науково-практичних висновків дослідження, які відповідають меті та завданням, поставленим і сформульованим у вступі. Практичні рекомендації ґрунтуються на основних положеннях дисертації і можуть бути рекомендовані для впровадження у лікувально-профілактичних закладах України. Список літератури оформлений згідно існуючих вимог.

Результати, отримані в дисертаційній роботі, засвідчують високі клінічні ефекти арГПП-1 в терапії ЦД 2 типу. Обстежених дисертантом пацієнтів (153 особи) було розподілено на групи залежно від значення ІМТ. Виявлено зменшення загального вмісту жиру та збільшення гідратації, підвищення оцінки тілобудови і скелетно-вісцерального індексу у хворих всіх досліджуваних груп. Продемонстровано, що довгострокова терапія ліраглутидом сприяла зниженню рівня проатерогенного, протромботичного мікробіального метаболіта триметиламін-N-оксиду, який сприяє прямій кореляційній залежності зі ступенем ожиріння та рівнем 8-ізо-PGF2 α . Встановлено, що на фоні застосування арГПП-1 достовірно зростав рівень коротколанцюгових жирних кислот в копрофільтраті. Заслуговує на увагу той факт, що автор доповнила дані щодо взаємозв'язків між оцінкою дисбалансу кортизолу, тривоги, депресії та дистресу в осіб із ЦД 2 типу з урахуванням фенотипу ожиріння.

Наукова новизна і практичне значення одержаних результатів

У дисертаційній роботі Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни наведено нове вирішення питання про значення рівнів мікробіальних

метаболітів у хворих на ЦД 2 типу з різним композиційно-метаболічним фенотипом; продемонстровано, що механізми дії арГПП-1 на композицію тіла та метаболічний статус пов'язані з секрецією метаболітів кишковими бактеріями та залежать від ступеня ожиріння та рівня вісцерального жиру. В роботі аргументовано доцільність застосування арГПП-1, які сприяють оптимізації секреції мікробіальних метаболітів, з одного боку, за рахунок стимулювання утворення ендогенних інкретинів кишковим епітелієм під впливом коротколанцюгових жирних кислот, з іншого – через зменшення впливу «небезпечного» бактеріального метаболіту триметиламін-N-оксиду, що потенціює зниження серцево-судинного ризику.

Основні положення й висновки розширюють та доповнюють концепцію про гормонально-метаболічні зрушення як підґрунтя морфо-метаболічних змін в осіб із синдромом інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. Важливим з теоретичної та практичної точки зору є висновок про те, що застосування препаратів арГПП-1 може сприяти корекції секреції мікробіальних метаболітів, як патофізіологічного підґрунтя морфо-метаболічних порушень у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Автор акцентувала увагу щодо ефективності оцінки рівня вісцерального жиру та інших параметрів композиції тіла за допомогою неінвазивного методу біоелектричного імпедансу, що дозволяє визначити не лише відсоток загального жиру в організмі, а й диференціювати кількість вісцерального та підшкірного жиру, оцінити м'язову та кісткову масу, гідратацію організму, базальний метаболізм та тип тілобудови.

Проведене Шишкань-Шишовою Катериною Олександрівною дослідження дозволяє рекомендувати пацієнтам призначення терапії ліраглутидом, що сприяє зменшенню ступеня загального та абдомінального ожиріння, корекції рівнів мікробіальних метаболітів (триметиламін-N-оксид / коротколанцюгові жирні кислоти).

метаболітів у хворих на ЦД 2 типу з різним композиційно-метаболічним фенотипом; продемонстровано, що механізми дії арГПП-1 на композицію тіла та метаболічний статус пов'язані з секрецією метаболітів кишковими бактеріями та залежать від ступеня ожиріння та рівня вісцерального жиру. В роботі аргументовано доцільність застосування арГПП-1, які сприяють оптимізації секреції мікробіальних метаболітів, з одного боку, за рахунок стимулювання утворення ендогенних інкретинів кишковим епітелієм під впливом коротколанцюгових жирних кислот, з іншого – через зменшення впливу «небезпечного» бактеріального метаболіту триметиламін-N-оксиду, що потенціує зниження серцево-судинного ризику.

Основні положення й висновки розширюють та доповнюють концепцію про гормонально-метаболічні зрушення як підґрунтя морфо-метаболічних змін в осіб із синдромом інсулінорезистентності та ЦД 2 типу. Важливим з теоретичної та практичної точки зору є висновок про те, що застосування препаратів арГПП-1 може сприяти корекції секреції мікробіальних метаболітів, як патофізіологічного підґрунтя морфо-метаболічних порушень у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Автор акцентувала увагу щодо ефективності оцінки рівня вісцерального жиру та інших параметрів композиції тіла за допомогою неінвазивного методу біоелектричного імпедансу, що дозволяє визначити не лише відсоток загального жиру в організмі, а й диференціювати кількість вісцерального та підшкірного жиру, оцінити м'язову та кісткову масу, гідратацію організму, базальний метаболізм та тип тілобудови.

Проведене Шишкань-Шишовою Катериною Олександрівною дослідження дозволяє рекомендувати пацієнтам призначення терапії ліраглутидом, що сприяє зменшенню ступеня загального та абдомінального ожиріння, корекції рівнів мікробіальних метаболітів (триметиламін-N-оксид / коротколанцюгові жирні кислоти).

Оцінка мови та стилю дисертації. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. Матеріали дисертації викладено грамотною українською мовою, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання. Ілюстративний матеріал підтверджує достовірність і значущість виконаних досліджень.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Результати досліджень Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни виконані із застосуванням сучасних методів, викладені на високому науковому рівні. Не викликають сумнівів обґрунтованість, новизна, достовірність наукових положень і висновків. Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням адекватних статистичних методів, достовірність розрахунків підтверджена з використанням сучасних комп'ютерних програм.

Слід відзначити, що принципових і серйозних недоліків стосовно змісту дисертаційної роботи не виявлено.

В ході обговорення виникли питання:

1. Як Ви можете патогенетично обґрунтувати переваги вивчення маркера оксидативного стресу - 8-ізопростагландину F2 α ?
2. Чим обумовлений позитивний вплив арГПП-1 на склад кишкового мікробіоцинозу у досліджуваних пацієнтів?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Катерини Олександрівни Шишкань-Шишової «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» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові теоретичні

положення та науково обґрунтовані результати, що мають важливе наукове й практичне значення. Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, її зміст відповідає обраній темі дослідження та спеціальності у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина». Сформульовані в роботі наукові положення, висновки та рекомендації є достовірними та всебічно обґрунтованими. Визначену мету дослідження досягнуто, а основні завдання вирішено. Опубліковані дисертанткою наукові праці повною мірою відображають зміст дисертації, головні результати дослідження, практичну значущість і особистий внесок здобувача.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю, достовірністю висновків та положень, теоретичним та науково-практичним значенням дисертаційна робота цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 та Постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40, а здобувачка Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» (14.01.14 «Ендокринологія»).

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор
професор кафедри ендокринології
Івано-Франківського національного
медичного університету

Ірина КОСТИЦЬКА

