

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, доцента закладу вищої освіти кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Михальчишин Галини Петрівни 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 НАМН України» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Проблема зростання поширеності серед населення захворювань, пов'язаних з ожирінням та метаболічним синдромом (МС), є однією з найбільш значущих в сучасній медицині. Постійне збільшення кількості людей, які страждають на цукровий діабет, трактується як неінфекційна пандемія. Дослідження причин та механізмів порушення метаболічних процесів при МС та цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) набуває особливої актуальності у зв'язку з підвищеним ризиком серцево-судинних, ниркових, неврологічних ускладнень, які знижують якість життя пацієнтів, підвищують частоту втрати працездатності та смертності.

Останнім часом набув поширення новий підхід в медико-біологічних дослідженнях – визначення біомаркерів фактичного метаболічного профілю, характерного для певного фенотипу (метаболічне фенотипування), що дозволить точніше передбачати розвиток основного захворювання, його ускладнень, виникнення супутньої патології. Іншим перспективним науковим напрямком в останні десятиріччя стало вивчення складу і функціональної активності мікробіоценозу кишківника, що, відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу організму, тоді як зміни кишкового мікробіому, дисбіоз

виступають ключовим патогенетичним чинником у розвитку багатьох захворювань.

Встановлено, що вплив мікроорганізмів здійснюється, значним чином, через секрецію низькомолекулярних сполук, які потрапляють до кровотоку та зумовлюють корисні або шкідливі ефекти, діючи у тому числі через епігенетичні механізми. Так, коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), що утворюються бактеріями з неперетравлених харчових волокон, включаються до процесів окиснення, а також є потужними регуляторами метаболізму та стимуляторами утворення інкретинових гормонів клітинами кишківника. Такий метаболіт, як триметиламін (ТМА) утворюється з харчових холіну, бетаїну, L-карнітину, далі в печінці метаболізується до триметиламін-N-оксиду (ТМАО), який є чинником та потенційним маркером серцево-судинних захворювань, пов'язаних з атеросклерозом і утворенням атеромних бляшок.

Сьогодні досить широко проводяться дослідження препаратів з інкретиновим ефектом, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Згідно з даними літератури, їх терапевтичний ефект характеризується протидіабетичним та кардіовазопротекторними ефектами. Однак, досі не виявлені всі механізми, за допомогою яких арГПП-1 впливають на гормонально-метаболічні маркери різних субфенотипів ожиріння при цукровому діабеті 2-го типу. Дослідження в даному напрямку є актуальними та направлені на вирішення завдань як теоретичної медицини, так і практичної охорони здоров'я.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.

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: НДР № 514 «Розробка персоніфікованих підходів у діагностиці та фармакотерапії

цукрового діабету 2 типу» (2016–2018 рр., № держреєстрації 0116U002164); НДР № 528 «Дослідити гормонально-метаболичні показники та особливості фармакотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла» (2019–2021 рр., № держреєстрації 0118U002164); 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., № держреєстрації 0122U000419). Автор є співвиконавцем вказаних науково-дослідних робіт.

3. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів та запропонованих автором рішень, висновків.

У ході виконання роботи автором обстежено 153 хворих на ЦД 2-го типу. Для виконання поставлених завдань застосовано сучасні клінічні, лабораторні та інструментальні методи: загальноклінічні, антропометричні (маса тіла, зріст, об'єм талії); біоімпедансний аналіз композиції тіла (вміст загального та вісцерального жиру, м'язова та кісткова маса, гідратація, базальний метаболізм); біохімічні (визначення ліпідного спектру сироватки крові, рівнів глікемії та HbA1c); імуноферментні (ГПП-1, ТМАО, маркер оксидативного стресу 8-ізопростагландин F2 α (8-ізо-PGF2 α); газова хроматографія (КЛЖК); статистичні (оцінка достовірності отриманих результатів).

4. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Шишкань-Шишовою К.О. вперше проведено комплексне дослідження метаболічної активності кишкової мікробіоти залежно від морфо-фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2-го типу на тлі застосування арГПП-1, результати якого продемонстрували підвищення рівнів КЛЖК (оцтової, пропіонової та масляної кислот) в копрофільтраті, зростання концентрації нативного ГПП-1 та зниження концентрації проатерогенного та протромботичного мікробіального метаболіта ТМАО. З використанням опитувальників вперше продемонстровано зниження балів

оцінки гормонального дисбалансу кортизолу у хворих на ЦД 2-го типу на тлі застосування арГПП-1.

Удосконалено методичний підхід та продовжено розвиток рекомендацій щодо визначення функціональної активності кишкової мікробіоти шляхом визначення рівнів мікробіальних метаболітів (КЛЖК в копрофільтраті та ТМАО в сироватці крові) та забезпеченості ГПП-1, що допомагає оцінити ефективність застосування препаратів групи інкретиноміметиків в терапії пацієнтів з ЦД 2-го типу з різними фенотипами.

5. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів.

Теоретичне значення одержаних результатів полягає в тому, що у сукупності вони складають наукові підходи до дослідження механізмів формування морфо-метаболічних фенотипів у хворих на ЦД 2-го типу та окреслює можливості корекції гормональних, метаболічних, композиційних та нейропсихологічних порушень шляхом впливу на склад і метаболічну активність кишкової мікрофлори.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Дисертанткою запропоновано практичні рекомендації щодо клінічного застосування арГПП-1 в терапії ЦД 2-го типу у хворих з різними фенотипами та щодо способів оцінки ефективності терапії. Ці рекомендації доцільно впровадити в діяльність лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, а також в навчальний процес закладів медичної освіти.

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».

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Усі результати дисертаційної роботи повністю висвітлено у 22 наукових працях, з них 4 статті у фаховому науковому журналі категорії А та 9 – у журналах категорії В, 9 публікацій у збірниках доповідей конгресів і науково-

практичних конференцій, 3 усних і стендових доповідей на конференціях. Результати досліджень, які викладені в статтях, відповідають темі і змісту дисертації здобувача.

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. У дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та основних положень дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках друкованого тексту, складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, практичних рекомендацій, списку літератури, який включає 255 бібліографічних описів. Робота ілюстрована 22 таблицями та 11 рисунками.

В **анотації** стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення.

Вступ має традиційне викладення: обґрунтовано актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначені мета та завдання, об'єкти, предмет та методи досліджень, наукова новизна одержаних результатів, їх практичне значення, особистий внесок здобувача, відображена апробація результатів дисертації, публікації, структура та обсяг дисертації.

Мета наукового дослідження містить в собі відповідь на питання, для чого воно проводиться, орієнтує дослідження на кінцевий результат, визначає логіку і спрямованість завдань, упорядковує різноманітні методи і методики.

Перший розділ роботи – огляд літератури, демонструє здатність дисертанта визначити та науково обґрунтувати головний напрямок дослідження. У підрозділах наведено аналіз світової літератури за останні

роки, узагальнено сучасні уявлення про особливості взаємозв'язків між мікробіоценозом кишківника та дисметаболічними станами (ожирінням, метаболічним синдромом, ЦД 2-го типу) та його роль у розвитку хронічних ускладнень, про вплив арГПП-1 на гормонально-метаболічні показники хворих на цукровий діабет 2-го типу. Аналітичний огляд проведено кваліфіковано і критично, підкреслені основні питання, які потребують уточнення та подальшої розробки. Коротке узагальнення наприкінці огляду літератури висвітлює не з'ясовані і мало вивчені аспекти цієї проблеми та перспективи подальших напрямків досліджень. У цілому, можна відзначити всебічне охоплення та відповідність представленого в огляді літератури матеріалу проблемам, що досліджуються.

Другий розділ дисертаційної роботи складається з обґрунтування загальної методики, характеристики об'єктів та опису методів проведених досліджень. Авторкою використовувалася комплекс сучасних методів, що застосовуються у клініко-лабораторних дослідженнях. Достатня за обсягом проведених досліджень репрезентативність отриманих результатів свідчить про достовірність досягнення поставленої мети. Вибір об'єктів дослідження науково обґрунтований, а результати досліджень статистично доведені.

Третій розділ «Дослідження метаболічної активності кишкової мікробіоти та інкретинової забезпеченості у пацієнтів з ЦД 2-го типу залежно від морфо-фенотипових особливостей» має 3 підрозділи, ілюстрований 9-ма таблицями та 2-ма рисунками. В розділі проаналізовані особливості рівнів оксидативного стресу залежно від метаболічної активності кишкової мікробіоти та фенотипових особливостей у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, досліджувалися концентрації триметиламін-N-оксиду та коротколанцюгові жирні кислоти залежно від рівня вісцерального жиру, ІМТ, рівні мікробіальних метаболітів та композиційних показників залежно від забезпеченості ГПП-1.

Розділ 4 присвячений вивченню впливу арГПП-1 на функціональну активність мікробіоти кишківника залежно від фенотипу ожиріння.

Розділ 5 включає аналіз ефектів кишкової мікробіоти та терапії арГПП-1 на ступінь психологічного дистресу у хворих на ЦД 2-го типу. Аналіз показників якості життя шляхом анкетування продемонстрував підвищення балів при оцінці дисбалансу кортизолу у пацієнтів з найвищими показниками ІМТ, відсоткового вмісту жиру, рівня вісцерального жиру, які в свою чергу корелювали з оцінками за шкалами тривоги та депресії, дистресу. На тлі застосування арГПП-1 спостерігалось достовірне зниження балів за госпітальною шкалою тривоги та депресії.

У **розділі 6** представлені розрахунки підтверджують найбільш виражений клінічний ефект терапії ліраглутидом щодо зменшення ІМТ, відсоткового вмісту жиру та вісцерального жиру, показників ТМАО, ТГ, ЛПДНЩ, підвищення ендогенного ГПП-1, помірний ефект відносно підвищення рівнів КЛЖК (оцтової, пропіонової, масляної). Довгострокова терапія ліраглутидом сприяла поліпшенню як морфо-метаболічних параметрів, так і психо-емоційного статусу у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

У розділі **«Аналіз і узагальнення отриманих результатів»** дисертанткою проведено глибокий об'єктивний аналіз отриманих даних, які співставлені із даними літератури, що дозволяє пересвідчитися в актуальності, новизні роботи та її практичному значенні. Для обговорення отриманих результатів використано достатній обсяг сучасної наукової літератури. Розділ написано логічно та кваліфіковано, що свідчить про наукову зрілість здобувачки.

Висновки роботи обґрунтовані, відповідають поставленим завданням, логічно впливають зі змісту дисертаційного дослідження, а їх об'єктивність і новизна не викликають сумнівів.

Усі розділи дисертаційної роботи Шишкань-Шишової К.О. мають теоретичне обґрунтування, наведено визначення використаних понять і методів. Представленні результати досліджень виконані і викладені на високому науковому рівні із застосуванням сучасних методів. Обґрунтованість, новизна, достовірність наукових положень не викликають

сумнівів. Отримані результати статистично опрацьовані з використанням адекватних статистичних методів, а їх достовірність підтверджена відповідними розрахунками з використанням комп'ютерних технологій.

Усі розділи дисертаційної роботи закінчуються проміжними висновками, що коротко підсумовують викладений матеріал та допомагають сприйняттю результатів проведених наукових досліджень.

Висновки дисертаційного дослідження повністю відповідають меті та поставленим завданням дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел оформлено відповідно з вимогами.

9. Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота Шишкань-Шишової Катерини Олександрівни за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Істотних недоліків, які б зменшили наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи, немає. В тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні помилки, що не впливає на значущість роботи.

У плані дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні запитання:

1. Які механізми зумовлюють негативний вплив триметиламін-N-оксиду на серцево-судинну систему?

2. Чи спостерігався адитивний синергізм впливу на функцію кишкової мікробіоти ліраглутиду у комбінації з іншими протидіабетичними засобами?

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.

Результати аналізу рукопису дисертації і опублікованих праць здобувача дають підстави для висновку про те, що дисертаційна робота 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-го типу», яке подане на здобуття наукового ступеня доктора філософії, є самостійною

завершеною науковою працею, в якій представлено наукове та методичне обґрунтування заходів з підвищення ефективності терапії з застосуванням препаратів групи арГПП-1 хворим на ЦД 2-го типу залежно від фенотипу ожиріння. 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.

За актуальністю, науковою новизною, достатнім обсягом представлених теоретико-прикладних положень, практичною значущістю досягнутих результатів, кількістю публікацій дисертаційна робота 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 № 44 від 12 січня 2022 року, а здобувачка Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» (14.01.14 «Ендокринологія»).

Опонент:

доцент закладу вищої освіти
кафедри ендокринології
Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця
доктор медичних наук, доцент

Галина МИХАЛЬЧИШИН

