

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, заступника директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України **Юзвенко Тетяни Юріївни** 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 едокринології 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» (14.01.14 «Ендокринологія»)

Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Шишкань-Шишової К.О. присвячена актуальному питанню – дослідженню метаболічної активності кишкової мікробіоти, морфо-метаболічних особливостей пацієнтів з цукровим діабетом ЦД 2 типу (ЦД2) та встановленню ефективності терапії протидіабетичним препаратом групи агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) залежно від фенотипу загального/абдомінального ожиріння. Робота є оригінальною і своєчасною працею, яка має соціальне і клінічне спрямування. Актуальність дослідження зумовлена дедалі зростаючою поширеністю у сучасному світі дисметаболічних станів, а саме ожиріння, метаболічного синдрому (МС), ЦД 2 типу, що мають руйнівні наслідки для суспільного здоров'я населення. Наразі в світовій науці надається значна увага вивченню метаболічних порушень, пов'язаних з інсулінорезистентністю (ІР) та МС, що дозволило розкрити багато молекулярно-генетичних механізмів, задіяних в етіопатогенезі даних патологій. Разом з тим, недостатньо вивченим залишається питання про

значення порушення складу і функції кишкової мікробіоти (дисбіозу) в розвитку гормонально-метаболічних розладів у хворих на ЦД 2 типу з різними фенотипами (залежно від наявності загального ожиріння та кількості вісцерального жиру). Важливим аспектом проблеми є з'ясування механізмів та особливостей ефектів нових класів гіпоглікемічних засобів, таких як арГПП-1 у цих групах пацієнтів.

Мета дисертаційної роботи Шишкань-Шишової К.О. полягала в дослідженні особливостей впливу арГПП-1 на метаболічну активність мікробіоти кишківника залежно від морфо-фенотипових характеристик пацієнтів з ЦД 2 типу.

Проведене дисертанткою дослідження базується на сучасних даних про роль низькомолекулярних мікробіальних метаболітів в патогенезі ЦД 2 типу та кардіометаболічних ускладнень, що здійснюється через вплив на такі патофізіологічні процеси, як дисфункція β -клітин, хронічне запалення низького ступеня, окислювальний стрес, дисметаболізм ліпідів і глюкози за участі рецепторних механізмів та модуляції експресії генів метаболічно важливих процесів. Тому ключовим аспектом комплексного лікування морфо-метаболічних порушень при ЦД 2 типу може бути вплив на метаболічну активність кишкової мікробіоти за допомогою нормалізації її складу шляхом застосування протидіабетичних препаратів нової генерації – інкретиноміметиків, які доведено проявляють кардіопротекторні та антиобезогенні ефекти.

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: НДР № 514 «Розробка персоніфікованих підходів у діагностиці та фармакотерапії цукрового діабету 2 типу» (2016–2018 рр.); НДР № 528 «Дослідити гормонально-метаболічні показники та особливості фармакотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу

з нормальною масою тіла» (2019–2021 рр); НДР № 538 «Дослідити фенотипові гормонально-метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного котранспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (2022-2024 рр). Автор дисертації є співвиконавцем вказаних науково-дослідних робіт.

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях. Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій не викликає сумнівів і визначається використанням в дисертаційній роботі якісно та кількісно репрезентативної вибірки, яка включила достатню кількість обстежених (153 хворих на ЦД 2 типу), що підтверджено статистичними розрахунками та дозволило розподілити всіх хворих на групи залежно від значень ІМТ та рівнів вісцерального жиру (ВЖ). В роботі застосовано адекватні поставленим завданням сучасні клінічні, лабораторні та інструментальні методи: загальноклінічні (загальне обстеження пацієнтів та збір анамнезу), 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, інсуліну); імуноферментні (ТМАО, ГПП-1, 8-ізо-PGF2 α); газова хроматографія (КЛЖК); статистичні (оцінка достовірності отриманих результатів). Результати дисертаційного дослідження детально проаналізовані, документально підтверджені достатньою кількістю таблиць і рисунків, які висвітлені в тексті дисертації.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та основних положень дисертації. Загальний обсяг роботи складає 165 сторінок друкованого тексту. Структура дисертації відповідає типовій схемі, складається з анотації (українською та англійською мовами), переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, змісту, вступу, огляду

літератури, загальної методики й основних методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Робота ілюстрована 22 таблицями та 11 рисунками.

В анотації, поданій українською й англійською мовами, стисло наведено мету та основні положення дисертаційної роботи. У вступі відображена актуальність обраної теми; її зв'язок з науковими програмами, планами, темами; методи дослідження; представлена наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, перелічені публікації за темою дисертації.

Автором представлений аналітичний огляд сучасних літературних джерел, у яких проаналізовано уявлення про значення кишкового мікробіоценозу та мікробіальних метаболітів як важливих епігенетичних чинників у формуванні метаболічного, гормонального профілю та конституційного фенотипу, зокрема через вплив секретованих бактеріями коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) на секрецію інкретинових ентерогормонів, а також через зміни рівнів ендотеліотоксичних сполук, таких як похідне мікробіального продукту триметиламіну – триметиламін-N-оксиду (ТМАО). Проаналізовано вплив арГПП-1 на гормонально-метаболічні показники хворих на ЦД 2 типу. Огляд написаний логічно, грамотною літературною мовою і переконливо підводить до сформульованих дисертантом мети та завдань дослідження. У дискусійній манері проаналізовані сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела. В кінці 1-го розділу авторка робить акцент на положеннях, що потребують подальшого дослідження. Форма аналізу літератури демонструє високу ерудицію здобувача.

У розділі 2 детально описана методика проведення дослідження. Закономірно і логічно акцентована увага на дизайні та принципах розподілу пацієнтів на групи порівняння (за рівнем ІМТ). Описано методи дослідження, які використовувалися у роботі: загально-клінічні, інструментальні, біохімічні, гормональні, статистичні.

Розділ 3 присвячений вивченню метаболічної активності кишкової мікробіоти та інкретинової забезпеченості у пацієнтів з ЦД 2 типу залежно від морфо-фенотипових особливостей.

В **розділах 4 і 5** викладено результати вивчення впливу довгострокової терапії арГПП-1 на функціональну активність мікробіоти кишківника та на психометричні характеристики хворих на ЦД 2 типу залежно від фенотипу ожиріння.

В **розділі 6** наведено розрахункові величини клінічного ефекту стосовно змін досліджуваних показників, що дозволило визначити найбільш важливі ефекти терапії арГПП-1. Отримані результати проілюстровано таблицями та рисунками (графіками), що демонструють значний обсяг даних, отриманих автором в процесі обстеження пацієнтів, для всіх досліджуваних показників, на початку лікування та через 6 місяців лікування ліраглутидом.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» відображає глибокий об'єктивний аналіз отриманих результатів, які співставленні 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 випливають зі змісту дисертаційного дослідження, а їх об'єктивність і новизна не викликають сумнівів. **Список наукових публікацій** оформлений відповідно рекомендованому стилю і включає 255 джерел.

Наукова новизна і практична цінність. Проведені Шишкань-Шишовою К.О. дослідження розширюють і поглиблюють наукові знання про механізми морфо-метаболічних порушень, пов'язаних з активністю кишкової мікробіоти, у взаємозв'язку з фенотипами хворих на ЦД 2 типу. В дисертаційній роботі вперше проведено комплексне дослідження метаболічної активності кишкової мікробіоти залежно від морфо-фенотипових особливостей хворих на ЦД 2 типу на тлі застосування

арГПП-1. Продемонстровано підвищення рівнів КЛЖК (оцтової, пропіонової та масляної кислот) в копрофільтраті після прийому арГПП-1 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. Вперше продемонстровано зниження концентрації проатерогенного та протромботичного мікробіального метаболіту ТМАО на тлі застосування арГПП-1, що може слугувати потенційною терапевтичною мішенню, спрямованою на мінімізацію частоти розвитку та прогресування атеросклеротичних захворювань у пацієнтів з ЦД 2 типу. Встановлено, що концентрація в сироватці крові маркера оксидативного стресу 8-ізо-PGF₂ α зростає при збільшенні ступеня загального ожиріння, що обґрунтовує доцільність призначення арГПП-1 у хворих на цукровий діабет з метою корекції рівня загального та вісцерального жиру, що буде чинити позитивний вплив на антиоксидантну систему та знижувати ризик прогресування серцево-судинних ускладнень. При аналізі даних опитувальників вперше відзначено 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, що може бути пов'язано зі зменшенням впливу стресових гормонів.

Практичні рекомендації стосуються призначення ліраглутиду пацієнтам з ЦД 2 типу з метою корекції рівнів мікробіальних метаболітів, що може сприяти зниженню ризику серцево-судинних та ниркових ускладнень, асоційованих з вісцеральним ожирінням та з оксидативним навантаженням.

Практична цінність окремих результатів підтверджуються їх упровадженням у діяльність лікувальних та навчальних установ, зокрема ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України", ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України".

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертаційної роботи не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших

порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертанткою представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним (90%), всі посилання коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації немає. Дисертаційна робота написана грамотною літературною мовою. Серед несуттєвих недоліків: у тексті зустрічаються окремі граматичні та стилістичні помилки, технічні помилки комп'ютерного набору тексту.

Проте ці недоліки не мають суттєвого значення та впливу на наукову і практичну суть роботи. В процесі дослідження дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1. Які з мікробіальних метаболітів чинять найбільший вплив на розвиток ожиріння при ЦД 2 типу?
2. Як впливає арГПП-1 на метаболічні та психоневрологічні процеси через вісь мікробіом-кишківник-мозок?

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 кишечника та морфо-фенотипових особливостей пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу», представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», повністю відповідає паспорту спеціальності «Медицина» і профілю разової спеціалізованої вченої ради при ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України".

Дисертація є закінченою науковою працею, яка за своєю актуальністю, методичним рівнем виконання, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, а також обґрунтованістю наукових положень і

висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в публікаціях, відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.14 «Ендокринологія»). Автор дисертаційної роботи Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна цілком заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії.

**Офіційний опонент,
заступник директора з наукових питань
Українського науково-практичного центру
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин
МОЗ України,
доктор мед. наук, професор**



Тетяна ЮЗВЕНКО

ПІДПИС

ЗАСВІДЧУЮ

**ЗАВІДУВАЧ ВІДДІЛУ
УПРАВЛІННЯ
ПЕРСОНАЛОМ ТА
ДОКУМЕНТООБІГУ**



Т. Короленко
06.03.2024