

**ВІДГУК  
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**на дисертаційну роботу Чернобривцева Олександра Петровича  
«Роль генетичного поліморфізму у розвитку ендотеліальної дисфункції при  
цукровому діабеті 2-го типу»**

подану до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.198.01  
при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України  
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

**1.Актуальність роботи.**

Згідно дослідженням Міжнародної федерації діабету зараз у світі спостерігається епідемія цукрового діабету 2 типу. В майбутньому десятилітті слід очікувати більш ніж двократне збільшення числа хворих . Етіологія цього захворювання є складною і пов'язана з різноманітним впливом багатьох факторів, головне місце з яких займають гіперглікемія, інсулінорезистентність та оксидативний стрес. Патологічні чинники діабету призводять до розвитку судинних ускладнень (мікро- та макроангіопатій), які визначають тяжкість перебігу захворювання і стають причиною швидкої інвалідизації хворих. Значну роль в цих процесах відіграє порушення функції ендотелію – ендотеліальна дисфункція. В її основі лежить порушення метаболізму судинно-активних медіаторів з розладами судинного тонуусу, кровообігу, надмірним тромбоутворенням, запаленням і інтенсифікацією вільно-радикального окислювання. Пошкоджений ендотелій включається в патогенез діабету і, в свою чергу, обумовлює прогресування подальших діабетичних ускладнень.

Інтенсивні дослідження останніх років сформували представлення про наявність спільного впливу низки метаболічних порушень, обумовлених цукровим діабетом і молекулярно-генетичних факторів на розвиток

ендотеліальної дисфункції. Варіабельність генотипів внаслідок природного нуклеотидного поліморфізму викликає зміни інтенсивності або спрямованості їх впливу на метаболізм, що формує фенотип та індивідуальну реактивність організму.

На цей час встановлено гени, поліморфізми яких асоційовані з дисфункцією ендотелію у хворих на діабет при наявності мікросудинних ускладнень. Вони беруть участь у регуляції функції ендотеліальних клітин, внаслідок впливу на системи оксиду азоту, ендотеліну-1 та медіаторів прозапальної відповіді. У той же час більшість досліджень мають суперечний характер, обумовлений, як правило популяційними і етнічними відмінностями при формуванні дослідницьких груп, що підкреслює необхідність проведення паралельних досліджень в кожній популяції хворих. При проведенні таких досліджень слід також враховувати різноманітні варіанти комбінованого впливу генотипів різних генів на особливості патогенезу захворювання і його ускладнень.

Таким чином, виконане дисертантом комплексне дослідження молекулярно-генетичних механізмів регуляції ендотелію у зв'язку з чинниками ендотеліальної дисфункції за умов діабету при наявності судинних ускладнень, є актуальним і перспективним науковим завданням для уточнення патогенезу, а також пошуку нових підходів у діагностиці і терапії захворювання.

**2.Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Роль генетичних поліморфізмів у патогенезі метаболічних порушень при цукровому діабеті 2 типу», № держреєстрації 0115U005799 та прикладної науково-дослідної роботи МОЗ України «Вивчити значення генетичних чинників та зовнішніх впливів у розвитку і прогресуванні

мікроциркуляторних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу», № держреєстрації 0118U001214. Дисертант є співвиконавцем цих робіт.

### **3. Новизна дослідження та отриманих результатів.**

В дисертаційній роботі проведено аналіз патогенезу ендотеліальної дисфункції в умовах цукрового діабету 2 типу. На підставі вивчення вмісту в крові чинників ендотеліальної дисфункції встановлено притаманні діабету зміни їх рівнів: багаторазовий приріст ендотеліну-1, кінцевих метаболітів оксиду азоту, фактору некрозу пухлин- $\alpha$  і дієнових кон'югатів при зниженні вмісту ендотеліальної синтази оксиду азоту. Дисертантом математично доведена роль окремих чинників ендотеліальної дисфункції у формуванні ключових порушень клініко-лабораторних показників діабету, уточнені дані, щодо їх впливу на розвиток окремих діабетичних ускладнень.

Проведені дисертантом молекулярно-генетичні дослідження встановили розподіл поліморфних алелей генів та ступінь їх асоціації з ендотеліальною дисфункцією в українській популяції хворих на цукровий діабет 2 типу. Статистичний аналіз отриманих результатів дозволив визначити в генотипі пацієнтів певні алелі генів ендотеліальної синтази оксиду азоту, фактору некрозу пухлин, ендотелінових рецепторів типу А і В та їх поєднання, які впливали на вміст у крові чинників ендотеліальної дисфункції і визначали характер і тяжкість діабетичних ускладнень. Важливим досягненням автора може вважатися розрахунок ймовірності розвитку та межових значень позитивного прогнозу для діабетичних ускладнень за наявністю того чи іншого генотипу.

### **4. Практичне значення одержаних автором дисертації результатів.**

Дисертантом розроблені багатофакторні регресійні моделі прогнозування розвитку певних діабетичних ускладнень в залежності від вмісту в крові маркерів ендотеліальної дисфункції, а також моделі, які засновані на результатах генотипування пацієнтів. Запропонований автором індекс тяжкості

хвороби, який безпосередньо пов'язаний з швидкістю прогресування діабетичних ускладнень, використано для побудування математичної моделі прогнозу тяжкості перебігу цукрового діабету 2 типу. Модель в якості предикторів включає значущі комбінації генотипів та показники вмісту в крові маркерів ендотеліальної дисфункції і дозволяє прогнозувати повільне, помірне і швидке прогресування хвороби. На підставі регресійного аналізу розраховані критичні рівні чинників у крові, які корелювали з наявністю ретинопатії, нефропатії, сенсорної полінейропатії і діабетичної стопи.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу Інституту фізіології імені О.О. Богомольця і навчальний процес кафедр патологічної фізіології і патологічної анатомії провідних вищих навчальних закладів України, що підтверджено наявністю відповідних Актів впровадження.

#### **5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота О.П. Чернобривцева є цілісним науковим дослідженням, що базується на узагальненні даних літератури і власних результатах, одержаних автором. Дисертація побудована і організована логічно і послідовно. Застосовані методи клінічних і лабораторних досліджень, статистичної комп'ютерної обробки результатів, кількісного багатofакторного аналізу і математичного прогнозування є сучасними, достатніми і інформативними для адекватного вирішення поставлених завдань.

Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH/GCP Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964), а також положенням законодавчих актів України.

Наукові положення та висновки, представлені у дисертації, базуються на об'єктивному фактичному матеріалі, детально документовані наведеними ілюстраціями і таблицями. Висновки носять науково-доказовий характер і випливають з матеріалів дослідження і цілком відповідають поставленій меті.

## **6. Структура і обсяг дисертації.**

Дисертація виконана відповідно до загальноприйнятої форми у відповідності до вимог МОН України (Наказ МОН України від 12.01.2017 р. № 40). Робота складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів, які включають результати власних досліджень, узагальнення й аналізу отриманих результатів роботи, висновків і списку використаних джерел літератури, що включає 254 бібліографічних найменування (50 кирилицею і 204 латиницею). Дисертацію викладено українською мовою на 215 сторінках комп'ютерного машинопису, включає 36 рисунків та 67 таблиць.

## **7. Характеристика розділів роботи.**

У вступі автор обґрунтовує актуальність обраної теми, розкриває зв'язок з науковою програмою, формулює мету та задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, наводить кількість публікацій за темою дисертаційної роботи. Дисертант досить повно відобразив сутність і стан наукової проблеми та її значущість, підстави та вихідні дані для розроблення теми, обґрунтував необхідність проведення дослідження за темою дисертаційної роботи.

Перший розділ присвячений детальному огляду патогенезу ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті 2-го типу. Розкривається сучасний стан проблеми цукрового діабету 2-го типу. Значну увагу автор приділяє чинникам, які визначають ендотеліальну дисфункцію та асоціації генетичних поліморфізмів з клінічними проявами ендотеліальної дисфункції.

У другому розділі «Матеріали і методи досліджень» інформативно та структуровано описано дизайн проведеного дослідження, описані усі його складові. Характеристика хворих, які прийняли участь у дослідженні та методики проведених досліджень, зазначені в повному обсязі. Звертає на себе



увагу детальний опис математичної обробки, покроково описана розробка математичних моделей з урахуванням особливостей отриманих результатів.

Чотири розділи результатів власних досліджень є інформативними, ретельно описаними. Вони ілюстровані значною кількістю наочних таблиць, схем та графіків. Автор на високому науковому рівні описав усі отримані дані та вирішив поставлені завдання роботи.

У розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор чітко узагальнює усі отримані результати, порівнюючи свої дані з літературними, що свідчить про його вміння фахово аналізувати та обґрунтовувати результати наукових досліджень.

Висновки логічні, стислі, відображають отримані результати, відповідають меті та задачам дослідження та свідчать про завершеність роботи.

Список літератури складений грамотно, згідно вимогам бібліографічного опису ДАК України.

## **8. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, серед яких 12 статей у журналах, рекомендованих МОН України і 7 – в матеріалах наукових форумів. Сукупність усіх публікацій у повній мірі відображає викладені в дисертації результати дослідження. Зміст анотації є ідентичним до основних положень дисертації. Автореферат за змістом та формою відповідає вимогам і повністю відображає основний зміст дисертації і її результати. Ключові положення дисертації достатньо апробовані на наукових конференціях.

## **9. Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.**

Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України і містить усі основні положення дисертації.

## **10. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження.**

1. На сьогодні відомо багато регуляторних факторів ендотелію, які

регулюють міжклітинну адгезію (інтегрини, селектини, кадегрини, тощо), було би доцільно визначити їх роль у формуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу.

2. Отримані формули розрахунку ймовірності розвитку та межових значень позитивного прогнозу для діабетичних ускладнень за наявності того чи іншого генотипу бажано було запатентувати та оформити методичні рекомендації для подальшого впровадження в клініку.

3. У авторефераті при викладенні власних результатів бажано було надати більше таблиць та рисунків.

**Також варто звернути увагу ряд позитивних моментів.**

Автором проведений значний об'єм інформативної роботи, в результаті якої запропоновано індекс тяжкості хвороби, на підставі якого розроблено математичну модель прогнозу тяжкості перебігу досліджуваної патології. Для ефективного прогнозування розвитку діабетичних ускладнень автором було побудовано багатофакторні регресійні моделі. Також побудовано моделі прогнозування розвитку ускладнень в залежності від вмісту маркерів дисфункції ендотелію в крові і розраховані їх критичні рівні.

Вищезначене має безумовно важливе значення для розуміння патогенезу та прогнозування ендотеліальних дисфункцій.

**При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:**

1. За яким математичним алгоритмом було відібрано значущі параметри, які увійшли до рівнянь математичних регресій?

2. В чому Ви бачите теоретичний, а чому – практичний сенс отриманих рівнянь регресії?

3. Яке значення встановленого факту лептинорезистентності у виникненні ендотеліальної дисфункції?

4. Як Ви пояснюєте тісний зв'язок рівню у крові фактору некрозу пухлин,

поліморфізму його гена та діабетичної нефропатії?

5. Як Ви поясните факт збільшення рівню у крові метаболітів оксиду азоту при тому, що активність ендотеліальної NO-синтази зменшувалася?

Висловлені зауваження і запитання не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Чернобривцева ОП.

#### **11. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.**

Автором запропоновано індекс тяжкості хвороби, величина якого відображала тяжкість перебігу ЦД2Т: прямо залежала від кількості та ступенів тяжкості ускладнень і зворотно – від віку пацієнта. На його підставі розроблено математичну модель прогнозу тяжкості перебігу ЦД2Т, яка включала значущі комбінації генотипів та маркери ЕДФ. Побудовано багатофакторні регресійні моделі для прогнозування ймовірності розвитку діабетичних ускладнень за генотипом. Побудовано моделі прогнозування розвитку ускладнень в залежності від вмісту маркерів ЕДФ в крові. Також дисертантом були розраховано критичні рівні у крові маркерів ендотеліальної дисфункції.

#### **12. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Чернобривцева Олександра Петровича на тему: «Роль генетичного поліморфізму у розвитку ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті 2-го типу», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить теоретичне узагальнення результатів і нове рішення актуального наукового завдання, щодо визначення ролі генетичного поліморфізму у розвитку ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті 2 типу та його ускладненнях, що має важливе значення для сучасної патофізіології. За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів, обґрунтованістю зроблених висновків дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого



наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами та доповненнями, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. і № 567 від 27.07.2016 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальність 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри загальної та клінічної  
патологічної фізіології ім. В.В. Подвисоцького  
ДВНЗ «Одеський національний медичний  
Університет МОЗ України»,

доктор медичних наук, професор



I.V. Савицький

**Підпис I.V. Савицького ЗАСВІДЧУЮ:**

Вчений секретар Одеського національного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



О.Л. Аппельханс