

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, завідувача відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»

Міщенко Лариси Анатоліївни

на дисертаційну роботу

Соколової Анастасії Максимівни на тему: *«Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку»*,

що представлена для публічного захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 26.613.278 на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність теми дисертації

Серцева недостатність є однією з провідних причин захворюваності, інвалідизації та смертності у світі, що визначає її як ключову проблему сучасної кардіології та внутрішньої медицини. Особливого значення вона набуває у пацієнтів із цукровим діабетом, де формується як часте та прогностично несприятливе ускладнення. Встановлено, що наявність цукрового діабету суттєво підвищує ризик розвитку серцевої недостатності незалежно від інших чинників, що чинить значний негативний вплив на прогноз цих пацієнтів. При цьому структурно-функціональні зміни міокарда у таких пацієнтів розвиваються на тлі складних метаболічних і нейрогуморальних порушень, що лежать в основі формування так званої діабетичної кардіоміопатії.

Сучасні наукові дані свідчать, що важливу роль у патогенезі серцевої недостатності при цукровому діабеті відіграють імунозапальні механізми, зокрема дисбаланс цитокінової регуляції, та активація профібротичних процесів, які сприяють зростанню міокардіальної жорсткості та ремоделюванню міокарда. Хронічне системне запалення сприяє прогресуванню міокардіальної дисфункції, однак клінічне значення імунологічних маркерів, їх взаємозв'язок із показниками серцевої функції та можливості використання для ранньої діагностики серцевої недостатності залишаються недостатньо вивченими у пацієнтів з цукровим діабетом.

У цьому контексті дослідження клініко-імунологічних особливостей розвитку серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом є актуальним і науково обґрунтованим, оскільки спрямоване на поглиблення розуміння механізмів формування серцевої недостатності, удосконалення її ранньої діагностики та оптимізацію стратифікації ризику в даній категорії пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами та темами

Дисертаційне дослідження виконано в межах планових науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», зокрема тем «Вивчити клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у пацієнтів з цукровим діабетом 1 та 2 типу в постковідному періоді» № 0122U000418 (2022-2024 рр) та «Вивчити основні фактори ризику та клініко-патогенетичні особливості серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом, сформувавши алгоритм профілактики, діагностики, лікування різних фенотипів серцевої недостатності у осіб з цукровим діабетом» № 0125U001275 (2025-2027 рр).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Застосований в дослідженні комплексний методологічний підхід до оцінки клінічних і лабораторних показників, який разом із використаними методами математичної та статистичної обробки отриманих даних, дозволив отримати обґрунтовані результати. Достатня кількість клінічного матеріалу, застосований розподіл на групи дозволив виявити особливості формування та прогресування серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типів.

Сформульовані на основі отриманих результатів висновки та їх інтерпретація у світлі сучасних наукових досягнень в зазначених напрямках дає підстави вважати, що усі наукові положення, висновки і практичні рекомендації є належно аргументованими та достовірними.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Наукова новизна проведеного дисертаційного дослідження полягає в визначенні співвідношення фенотипів серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 1 і 2 типів у пацієнтів молодого віку та поглибленні сучасних уявлень про патогенетичні механізми розвитку серцевої недостатності у цих категорій пацієнтів на основі встановлення потенційної ролі прозапальних цитокінів та профібротичного фактору TGF- β 1 у розвитку та прогресуванні серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом. Вперше продемонстровано взаємозв'язок між імунозапальними та профібротичними маркерами, зокрема IL-17A і TGF- β 1, і показником фракції викиду лівого шлуночка серця, яка є базовим критерієм для визначення фенотипу серцевої недостатності. Неодмінною новизною роботи є створення прогностичної моделі оцінки ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, яка ґрунтується на інтегральній оцінці клінічних та лабораторних показників, і може бути використана для ранньої ідентифікації груп підвищеного ризику та

вдосконалення підходів до клінічного ведення таких пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів дослідження

Практичне значення одержаних результатів полягає у вдосконаленні підходів до ранньої діагностики та стратифікації ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом. Обґрунтовано використання біомаркери серцевої недостатності NT-proBNP для раннього скринінгу серцевої недостатності, особливо у пацієток жіночої статі з цукровим діабетом 1 типу. Продемонстровано доцільність визначення рівня ліпопротеїну(а) не лише з метою стратифікації ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, а й з погляду на кардіоренальний ризик у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу з огляду на його асоціацію з альбумінурією та віком.

Обґрунтована доцільність застосування прогностичної моделі, що включає вік, індекс маси тіла, рівень профібротичного фактору TGF- β 1 для раннього скринінгу ризику розвитку та прогресування серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

Основні наукові результати висвітлені у достатній кількості публікацій, які відображають основні наукові положення виконаної дисертаційної роботи. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 11 статті у виданнях, індексованих у базі даних Scopus, 3 одноосібні публікації в тезах та збірниках наукових конференцій.

Обґрунтованість та достовірність положень

Робота виконана на належному методичному рівні із застосуванням сучасних підходів до статистичної обробки даних. Усі показники систематизовано в електронних таблицях та оброблено з використанням статистичних програм. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Шапіро–Вілка, що визначало вибір параметричних або непараметричних методів; дані з нормальним розподілом подано як $M \pm m$, при ненормальному — як медіану та міжквартильний інтервал, категоріальні — у вигляді n (%). Порівняння кількісних показників здійснювали за t -критерієм Стюдента або критерієм Манна–Уїтні, якісних — за критерієм χ^2 Пірсона або точним критерієм Фішера. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтами Пірсона або Спірмена. Для визначення асоціацій між клініко-лабораторними показниками та наявністю серцевої недостатності застосовано множинний логістичний регресійний аналіз

із розрахунком коефіцієнтів регресії, відношення шансів і довірчих інтервалів, а також однофакторний аналіз із визначенням Odds Ratio для факторів, пов'язаних із підвищеним рівнем NT-proBNP. Діагностичну ефективність показників оцінювали за допомогою ROC-аналізу з визначенням AUC, чутливості, специфічності та оптимальних порогових значень; при множинних порівняннях застосовували пост-хок аналіз. Усі розрахунки виконано при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Структура за зміст дисертації

Дисертаційна робота представлена державною мовою та займає 196 сторінок друкованого тексту. Структурно вона включає анотацію, вступ, огляд літератури, вісім розділів, присвячених результатам власних досліджень, узагальнення та аналіз отриманих даних, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел і додатки. Текст викладено логічно та послідовно, із дотриманням наукового стилю; оформлення відповідає чинним вимогам і забезпечує легке сприйняття матеріалу.

У **вступі** переконливо обґрунтовано актуальність обраного наукового напрямку, сформульовано мету та завдання роботи, об'єкт і предмет вивчення, а також підкреслено наукову новизну та практичне значення дослідження. Матеріали викладено логічно, послідовно й лаконічно, що сприяє цілісному сприйняттю дослідницького задуму та його реалізації.

Літературний огляд у дисертації є ґрунтовним і різноплановим: у ньому використано широкий спектр наукових джерел, переважно міжнародних, що забезпечило повноту та об'єктивність аналізу. Автор продемонструвала високу здатність до критичного осмислення сучасних наукових підходів до механізмів розвитку та діагностики серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом, виокремила дискусійні положення, чим підкреслила глибину опрацювання теми й обґрунтованість вибору дослідницької стратегії. Такий підхід засвідчує належне розуміння сучасного наукового контексту та міждисциплінарних аспектів обраної теми.

У **матеріалах та методах** докладно представлено клінічну характеристику пацієнтів, включених в дослідження, детально описані методи застосованих інструментальних та лабораторних обстежень та статистичної обробки отриманих даних.

У **розділах власних результатів** представлено комплексний аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних характеристик у пацієнтів із цукровим діабетом та серцевою недостатністю, із акцентом на оцінку структурно-функціонального стану міокарда та ролі біомаркерів у стратифікації ризику. Детально проаналізовано значення фракції викиду лівого шлуночка як ключового критерію фенотипування серцевої недостатності, а також рівня NT-

proBNP як інтегрального маркера міокардіального навантаження та прогностичного індикатора. Показано взаємозв'язок ехокардіографічних параметрів із концентрацією NT-proBNP, а також обґрунтовано значення порушень функції нирок і альбумінурії у формуванні кардіоренального континууму та прогресуванні серцевої недостатності.

У роботі проведено порівняльну оцінку кардіометаболічних характеристик у пацієнтів із цукровим діабетом 1 та 2 типу з урахуванням імовірної наявності серцевої недостатності, що дозволило встановити особливості взаємозв'язку показників вуглеводного обміну, зокрема HbA1c, із функціональним станом серцево-судинної системи. Значну увагу приділено аналізу імунозапальних механізмів, де встановлено достовірні кореляційні зв'язки між біомаркерами запалення та клініко-лабораторними показниками, що підтверджує їх участь у формуванні кардіометаболічних порушень. Виявлено як спільні закономірності для обох типів діабету, так і тип-специфічні особливості імунозапальних взаємодій, що поглиблює розуміння патогенезу серцевої недостатності.

Поглиблений аналіз асоціацій між рівнем NT-proBNP та клініко-лабораторними, ехокардіографічними й імунологічними показниками дозволив підтвердити його зв'язок із процесами ремоделювання міокарда, зокрема через асоціацію з TGF- β 1, а також із порушенням систолічної функції серця. Доведено, що зниження фракції викиду супроводжується підвищенням рівнів HbA1c, альбумінурії та IL-17A, що відображає взаємодію глікемічної декомпенсації, кардіоренальних змін та імунозапальної активації у прогресуванні серцевої недостатності.

У роботі також представлено результати побудови прогностичної моделі ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу із використанням множинного логістичного регресійного аналізу, яка продемонструвала належні прогностичні характеристики та може бути застосована для індивідуалізованої оцінки ризику. Окремо висвітлено патофізіологічні аспекти підвищеного серцево-судинного ризику в постковідний період.

У розділі **узагальнення результатів дослідження** автор демонструє високий рівень наукового мислення та критичного підходу до інтерпретації отриманих даних. Проведений аналіз виходить за межі описового викладу результатів і ґрунтується на глибокому осмисленні встановлених закономірностей із урахуванням сучасних наукових концепцій та даних світової літератури. Значну увагу приділено оцінці обмежень застосованої методології, що свідчить про об'єктивність дослідження та здатність автора критично оцінювати його сильні й слабкі сторони. Представлені висновки є логічними, структурованими та узгодженими з поставленими завданнями, відображають повноту їх вирішення та мають як теоретичну, так і прикладну цінність, що підкреслює завершений і комплексний характер виконаної наукової роботи.

Практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих результатах дослідження та можуть бути безпосередньо застосовані у клінічній практиці для покращення діагностичних та терапевтичних підходів, оптимізації ведення пацієнтів та підвищення ефективності медичної допомоги.

Список використаних джерел оформлений належним чином на 18 сторінках. Більшість використаних наукових джерел опубліковані англійською мовою. Наведений об'єм використаних джерел свідчить про всебічний аналіз та детальний відбір даних літератури для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного дослідження.

Робота має належний обсяг, відзначається внутрішньою цілісністю та повністю відповідає вимогам, встановленим для дисертаційних досліджень на здобуття ступеня доктора філософії у галузі медицини.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Основні теоретичні, наукові та практичні положення дисертаційної роботи Соколової Анастасії Максимівни на тему: «Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку» відображені в анотації в повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. За результатами детального аналізу тексту дисертаційної роботи ознак порушення принципів академічної доброчесності не встановлено. Робота не містить некоректних текстових запозичень, випадків академічного плагіату чи самоплагіату, а також ознак фабрикації або фальсифікації наукових даних. Усі використані літературні джерела належним чином процитовані та оформлені відповідно до вимог наукового цитування. Представлені результати є оригінальними, отриманими автором у межах виконаного дослідження.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, в якому виконані усі поставлені завдання, що забезпечило досягнення мети дослідження. У роботі дотримано послідовності наукового пошуку, проведено порівняльний аналіз отриманих результатів. Дані, здобуті в ході дослідження, є достовірними та обґрунтованими. Принципових зауважень до поданого у дисертації матеріалу не виявлено. Разом з тим слід відмітити неprincipові недоліки: деякі орфографічні та стилістичні помилки. Окремі фрагменти тексту в літературному огляді потребують стилістичного доопрацювання для забезпечення більшої лаконічності та узгодженості викладу.

В ході наукової дискусії цікаво було б почути відповіді на наступні питання:

- 1) З чим, на Вашу думку, може бути пов'язане виявлене підвищення рівня NT-proBNP понад 125 пг/мл у всіх пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу та гендерна специфічність цієї групи (переважання частки жінок, чого не спостерігалось у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу)?
- 2) Встановлено, що у пацієнтів із цукровим діабетом після перенесеного COVID-19 зберігається імунозапальна та проатерогенна активація. На Вашу думку, це може вплинути на ризик розвитку серцевої недостатності у цих пацієнтів?

Висновок

Дисертаційна робота Соколової Анастасії Максимівни на тему: «Клініко-імунологічні особливості розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку» є завершеним науковим дослідженням, у якому обґрунтовано доцільність комплексного клініко-імунологічного підходу до ранньої діагностики та стратифікації ризику серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом.

За своєю актуальністю, науковою та практичною новизною, висновками, їхньою достовірністю і практичним значенням одержаних результатів, впровадженням їх у практику, повнотою викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях дисертаційне дослідження 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», а її автор Соколова Анастасія Максимівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «14.01.14 – Ендокринологія»).

Офіційний опонент

Завідуюча відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології

Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад.

М.Д. Стражеска НАМН України»,

д-р мед. наук, ст. наук. співробітник



Лариса МІЩЕНКО

Свідчить Лариса Міщенко завідуюча
В.О. Магальська В.К. Даниш (Данко Ж.З.)