

Рецензія

рецензента, Іванова В.П., д. мед. н., професора ЗВО, завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспіранта кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова **Донця Андрія Олександровича** «КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ФЕНОТИПИ ЧОЛОВІКІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЩО УСКЛАДНИЛАСЬ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ПРИ ПОЛІМОРФІЗМІ ГЕНА БІЛКА СІРТУЇНА-1 ТА ЙОГО АСОЦІЙОВАНИХ ПЛАЗМОВИХ КОНЦЕНТРАЦІЯХ», подану до захисту в створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.096 згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 190 від 01 грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації **Донця Андрія Олександровича** на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Відомий факт, що наслідком артеріальної гіпертензії (АГ) є збільшення тягара смертності, а також соціально-економічних витрат. Незважаючи на наявність ефективних фармакологічних методів лікування, майже у половини пацієнтів з АГ не вдається досягти цільових показників артеріального тиску (АТ), а отже мінімізувати у них розвиток різних серцево-судинних ускладнень, зокрема такого як хронічна серцева недостатність (ХСН). З цих причин, пошук нових ефективних стратегій вчасного виявлення змін у структурі та функції міокарду при АГ і, відповідно, можливість прогнозування у них розвитку та прогресування ХСН є важливим заходом сучасної медичної практики.

Велика увага останній час у цьому відношенні зосереджена на визначенні в плазмі крові концентрації біологічно активних речовин, які відбивають обмінні процеси у міокарді та можуть використовуватись у якості індикаторів ранніх порушень міокарда. Одним із можливих біомаркерів для вищезгаданих процесів є сіртуїн-1 (SIRT1) - представник сімейства деацетилаз, який приймає активну

участь у низці різних біологічних процесів таких, як окисні, енергетичні, аутофагія та апоптоз, фіброзування.

Враховуючи сучасні уявлення відносно SIRT1, можна припустити вплив на його експресію поліморфізму кодуючих генів. Згідно літературних даних при серцево-судинній патології перевага віддається дослідженню поліморфізма гена SIRT1(rs7069102). Однак, на даний час, зв'язок плазмової концентрації SIRT1 та успадкування різних варіантів генотипу кодуючого гена при АГ з гіпертрофією міокарду і ХСН практично не досліджувався.

Отже, вивчення плазмової концентрації SIRT1 та поліморфізму гена SIRT1(rs7069102) відкриває можливість використання даного чинника в якості маркера структурного ураження міокарда та розвитку міокардальної дисфункції в пацієнтів з АГ. Останнє відкриває перспективи по удосконаленню діагностики гіпертрофії ЛШ та ХСН у пацієнтів з АГ та поширює наші знання стосовно цього питання.

Дисертаційне дослідження є частиною наукової роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за темою «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби», номер держреєстрації 0116U005376.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота побудована на чіткій і коректній науковій методології з використанням класичного дизайну, який відповідає всім сучасним вимогам та біоетичним нормам щодо проведення наукових досліджень у рамках дисертаційних робіт. Дисертація базується на достатній кількості обстежених пацієнтів і представляє собою *відкрите когортне клінічне порівняльне дослідження*. Так, автором обстежено достатню кількість чоловіків, мешканців Подільського регіону України (190 осіб, 70 з них без ознак серцево-судинної

патології, 60 - хворі на АГ II стадії та 60 - з АГ, що ускладнилась ХСН ІІА стадії, ІІ-ІІІ ФК (стадія С).

Дисертація демонструє результати наукового дослідження, присвяченого удосконаленню прогнозування та діагностики ХСН у чоловіків з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка шляхом визначення поліморфізму кодуючого гена SIRT1 та плазмових концентрацій білка і відповідних показників внутрішньо-серцевої гемодинаміки. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць (4 у фахових журналах), які повністю відображають зміст роботи та 3-и, що засвідчують апробацію роботи (тези). В опублікованих наукових працях здобувача повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які впливають із них.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертантом вперше вивчена поширеність SNP поліморфізму гена SIRT1(rs7069102), який контролює утворення SIRT1 у чоловіків, мешканців Подільського регіону України. Визначено особливості частотного розподілу варіантів генотипів у людей без ознак серцевої патології та при АГ з ГЛШ, а також у випадку розвитку ХСН. Показано, що алель G є домінуючою за частотою, при цьому у пацієнтів з АГ частіше, ніж у групі контролю зустрічаються гомозиготи.

Показано, що в чоловіків без ознак серцево-судинних захворювань та у хворих з АГ плазмова концентрація SIRT1 не корелює з віком чи станом функції нирок, що дозволяє вважати пептид перспективно добре відтворюваним маркером. Разом з тим, для гіпертензивних чоловіків визначена достовірна обернена кореляція між рівнем пептида у плазмі крові та індексом маси тіла (ІМТ) і тривалістю АГ. У хворих з АГ і наявністю абдомінального ожиріння плазмова концентрація пептида суттєво нижча, ніж у пацієнтів без ожиріння, що потрібно враховувати у клінічній практиці. Встановлено, що рівень SIRT1 у плазмі крові зменшується з кожним роком існування АГ та у хворих з АГ та

маніфестацією захворювання у віці до 35 років і більш тривалим гіпертензивним анамнезом.

Вперше у зазначеного контингента осіб досліджені плазмові концентрації SIRT1 з урахуванням носійства поліморфних варіантів кодуючого гена при різноманітних морфологічних та функціональних параметрах міокарду. Виявлено, що у пацієнтів з АГ плазмовий рівень пептиду вищий ніж у представників контрольної групи, але наявна ХСН характеризується значимо меншим його рівнем. Крім того низька плазмова концентрація SIRT1, порівняно з іншими обстеженими зустрічається при ексцентричній гіпертрофії ЛШ з дилатацією порожнини шлуночка, діастолічній дисфункції ЛШ з дилатацією лівого передсердя та при ФВ ЛШ менше 50%.

Застосування автором сучасних технологій математичної обробки результатів дослідження дозволило автору виділити предиктори розвитку ХСН у пацієнтів з АГ. До яких слід віднести: низький рівень SIRT1 у плазмі крові, ранній початок АГ (у віці до 35 років), наявність ожиріння, високий ступінь АГ, формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ, дилатація ЛП, зниження ФВ ЛШ. Також з'ясовано фенотиповий портрет носіїв гомозиготного варіанта генотипу GG.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Для досягнення мети і завдань дослідження дисертантом використано низку інформативних клінічних і інструментальних методів, які досить широко застосовуються в сучасній кардіологічній практиці та є адекватними по відношенню до реалізації поставлених задач. Широкий спектр сучасних статистичних методів дослідження дозволяє дисертанту отримати достовірні зв'язки і результати та сформулювати коректні та практично важливі висновки.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням здобувача. Спільно з науковим керівником ним проведено розробку основних теоретичних і практичних положень дисертації, визначені основні напрямки,

мета та завдання дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Здобувач самостійно проводив обстеження пацієнтів, первинну обробку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, створив комп'ютерну базу даних, здійснив статистичне опрацювання та проаналізував отримані результати, виконав їх узагальнення, написав усі розділи дисертації і сформулював висновки та практичні рекомендації. У наукових публікаціях за результатами дисертації використано фактичний матеріал дисертанта. Співавтори цих публікацій забезпечували консультативно-технічну допомогу, здійснювали участь у діагностично-лікувальному процесі та інтерпретації результатів лабораторних досліджень, корекції висновків.

Дисертація написана українською мовою на 202 сторінках, з яких 167 сторінок становить основний текст роботи. Дисертаційна робота складається з наступних розділів: анотації (у тому числі, переклад на англійську мову), вступу, огляду вітчизняної та світової літератури за темою роботи, розділу із зазначенням матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу з аналізом та узагальненням результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (містить 204 посилань, з них латиницею – 189, кирилицею – 25), 4 додатки. Дисертація ілюстрована 43 таблицями та 27 рисунками.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дані, отримані автором дозволяють позитивно стверджувати відносно застосування плазмового рівня SIRT1 в ранній діагностиці гіпертрофії ЛШ при АГ та прогнозуванні розвитку ХСН. Точність дій лікаря у зазначених клінічних ситуаціях можна підвищити за рахунок визначення носійства певних поліморфних генотипів гена SIRT1.

Виявлені фенотипічні маркери гомозиготного варіанта GG SNP гена SIRT1 (rs7069102) у хворих з АГ. Зокрема, встановлено, що пацієнти з АГ та ХСН за наявності гомозиготного варіанта генотипу - GG мають суттєво нижчий рівень SIRT1 у плазмі крові, ніж носії варіантів CC та CG. У гіпертензивних чоловіків носійство гомозиготного варіанта GG асоціюється з такими варіантами порушення структури та функції міокарда, які маркує низький рівень SIRT1. Крім

того, для гомозигот GG визначений достовірно вищий ризик мати діастолічну дисфункцію ЛШ на тлі АГ, а для пацієнтів з АГ та ХСН - фенотип з значним зниженням ФВ ЛШ менше 40%.

Здобувач запропонував межові рівні плазмової концентрації SIRT1, які можна використати як при скринінгових, так і у додаток до інструментальних обстежень та у випадках відсутності можливості для їх проведення.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Представлені результати є базисом для продовження наукової роботи у відношенні досліджень стосовно діагностичних можливостей застосування плазмових концентрацій SIRT1 з урахуванням носійства поліморфних варіантів кодуючого гена та статевих особливостей у діагностиці та прогнозуванні ХСН при різних серцево-судинних захворюваннях. У чоловіків з АГ отримані дані та запропоновані рекомендації сприятимуть удосконаленню раннього індивідуалізованого прогнозування розвитку гіпертрофії ЛШ та ХСН при діагностованій АГ.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень КНП "Вінницький обласний клінічний медичний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення", кардіологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня імені О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, дані напрацювання інтегровані в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Дисертаційну роботу та публікації здобувача перевірено за допомогою антиплагіатної інтернет-системи «StrikePlagiarism.com» встановлено, що текст є оригінальним на 96,74 %, не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності, наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

ВИСНОВОК

Дисертація Донця Андрія Олександровича на тему: «КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ФЕНОТИПИ ЧОЛОВІКІВ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЩО УСКЛАДНИЛАСЬ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ПРИ ПОЛІМОРФІЗМІ ГЕНА БІЛКА СІРТУЇНА-1 ТА ЙОГО АСОЦІЙОВАНИХ ПЛАЗМОВИХ КОНЦЕНТРАЦІЯХ», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», подана у вигляді закінченої наукової праці на правах рукопису, в якій наведені нові результати проведеного особисто здобувачем дослідження, які сприятимуть вирішенню актуальної науково-практичної задачі сучасної кардіології, яка полягає в удосконаленні прогнозування і ранньої діагностики структурно-функціональних змін у міокарді хворих чоловіків при есенціальній гіпертензії та при її ускладненні хронічною серцевою недостатністю на основі визначення плазмових концентрацій SIRT1 на тлі успадкування окремих поліморфних варіантів кодуючого гена SIRT1(rs7069102).

Представлені здобувачем дані підтверджуються документами, які свідчать про його особисте виконання всіх етапів дослідження. За актуальністю, науковою новизною та основними положеннями, зробленими висновками і рекомендаціями, теоретичним і практичним значенням, дисертація в повній мірі відповідає вимогам 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 та рекомендується до проведення публічного захисту з метою присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини №3
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
д. мед. н., професор

Іванов В.П.