

Рецензія

рецензента, **Пашкової Юлії Павлівни**, к.мед.н., доцента ЗВО кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 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 у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.096 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації.

Есенціальна гіпертензія (ЕГ) - хронічне широко поширене багатофакторне полігенне захворювання з тривалим латентним періодом розвитку та важкими клінічними ускладненнями. Як на теренах України, так і в більшості розвинених країнах світу ЕГ визнана пандемією і згідно з результатами скринінгових досліджень, поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) складає 30-40%.

Незважаючи на тривалу історію вивчення ЕГ, великі клінічні та клініко-фізіологічні дослідження, етіологія цього захворювання багато в чому залишається до кінця нез'ясованою. Одним із пріоритетних напрямків подальшого пошуку є дослідження молекулярно-генетичних основ ЕГ. Спектр генів-кандидатів, які приймають участь у реалізації АГ, досить широкий і включає групу генів, що відповідають за контроль різних метаболічних та гомеостатичних процесів в організмі людини, порушення яких залучені до

патогенезу серцево-судинних захворювань. Невдалі спроби цілого ряду дослідників пов'язати розвиток АГ з поліморфізмом якого-небудь одного гена призвели до розуміння важливої ролі різних генних асоціацій у формуванні спадкової схильності до цього захворювання.

Особливо небезпечними для життя людини є ускладнення ЕГ, одним із яких є хронічна серцева недостатність (ХСН). Саме тому, успіх у своєчасній ранній діагностиці, профілактиці та лікуванні ЕГ та ХСН, що ускладнює її перебіг, нерозривно пов'язаний із результатами вивчення механізмів їх виникнення та прогресування.

Відомим та поширеним варіантом вивчення генетичної складової АГ є дослідження однонуклеотидних поліморфізмів (single-nucleotide polymorphism, SNP). Одним з перспективних на сьогодні однонуклеотидних варіантів, що має зв'язок з експресією сіртуїна-1 (SIRT1), є rs7069102 з заміною цитозина на гуанін (C>G) у 4 інтроні. Низка дослідників стверджує, що поліморфізм гена білка SIRT1 виступає одним із етіологічних чинників зміни плазмового рівня відповідного пептиду.

Саме тому, дисертаційна робота Донця Андрія Олександровича «Клініко-діагностичні фенотипи чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнились серцевою недостатністю, при поліморфізмі гена білка SIRT1 та його асоційованих плазмових концентраціях» є актуальною та доречною, адже направлена на розв'язання нагального завдання сучасної медицини – удосконалити прогнозування та діагностику ХСН у чоловіків з ЕГ та гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) шляхом визначення поліморфізму гена, що кодує SIRT1 та плазмових концентрацій білка і відповідних показників внутрішньо-серцевої гемодинаміки.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Донця Андрія Олександровича, виконана на високому науковому рівні, дисертантом проведений ретельний огляд та аналіз сучасних літературних джерел за темою дослідження, чітко сформульована мета та окреслені завдання роботи, а також розроблена методологія, яка включає сучасні методи удосконалення прогнозування та діагностики ХСН у

осіб чоловічої статі з ЕГ та ГЛШ завдяки визначенню поліморфізму гена білка SIRT1, рівнів пептиду в плазмі крові та відповідних показниках внутрішньо-серцевої гемодинаміки, так, як білок приймає участь у регуляції низки важливих процесів пошкодження міокарда, таких як, розвиток фіброзу та старіння клітин, участь в окисному стресі, аутофагії, апоптозі та енергетичному обміні.

Результати роботи можуть бути правомірними щодо загальної популяції чоловіків Поділля 40-65 років, оскільки досліджена вибірка була репрезентативною за кількісними та якісними характеристиками. Основні результати дисертаційної роботи висвітлено в 4 наукових роботах, які є сучасними та актуальними публікаціями, підготовленими на високому науковому рівні та рекомендовані Порядком 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 січня 2022 р. №44: 3 публікації у фахових виданнях України (число співавторів у статтях разом із здобувачем становить не більше двох осіб) та 1 публікація у фаховому виданні України (число співавторів у статті разом із здобувачем становить 3 особи, тому стаття прирівнюється до 0,5 публікації). Результати дослідження опубліковані у 3 тезах: матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 2022 р.), п'ята міжнародна науково-практична конференція «Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи» (м. Мюнхен, Німеччина, 6-8 лютого 2023 р.), друга міжнародна науково-практична конференція: «Інновації та перспективи сучасної науки» (м. Стокгольм, Швеція 13-15 лютого 2023 р.).

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

В дисертаційній роботі вперше встановлено, що у чоловіків з ЕГ в більшій мірі з асимптомним варіантом перебігу, рівень плазмової концентрації SIRT1 вірогідно більший, ніж у осіб групи контролю, а рівень білка у хворих з

ЕГ, ускладненою ХСН, достовірно нижчий, ніж при ЕГ без ХСН.

Також вперше встановлена частота поліморфних варіантів гена SIRT1 серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, та визначено, що у чоловіків без серцево-судинних захворювань та у хворих з ЕГ домінують носії алеля G, при цьому різниці в частоті зустрічаємості поліморфних варіантів гена SIRT1 CG та GG визначено не було. Серед пацієнтів з ЕГ достовірно частіше визначається варіант генотипу GG гена SIRT1, окрім того досліджено, що носії цього варіанту поліморфізму мають вірогідно вищий ризик розвитку ЕГ, підвищену масу тіла та обтяжену спадковість щодо кардіоваскулярної патології.

В роботі проведене визначення рівнів плазмової концентрації SIRT1 при різних структурно-функціональних показниках стану міокарда. Встановлено, що плазмова концентрація білка достовірно обернено корелює з розмірами та масою міокарда лівого шлуночка, індексом об'ємом лівого передсердя, показником діастолічної функції (співвідношення пікової швидкості раннього діастолічного потоку/швидкості кровоплину під час скорочення передсердь E/A) і має пряму кореляцію з фракцією викиду лівого шлуночка у чоловіків з ЕГ. Беручи до уваги отримані результати, вперше виділені варіанти ремоделювання та порушення функції серця при ЕГ, які маркуються вірогідно меншим плазмовим рівнем SIRT1: ексцентричний варіант ГЛШ з дилатацією порожнини, діастолічна дисфункція лівого шлуночка з дилатацією лівого передсердя та зниження фракції викиду лівого шлуночка менше 50%.

В ході наукової роботи вперше окреслені фенотипові маркери при носійстві генотипу GG гена SIRT1 у хворих з ЕГ. У чоловіків з ЕГ та ХСН носіїв генотипу GG визначається достовірно нижчий рівень білка в плазмі крові, ніж у носіїв генотипу CC та CG. Носійство гомозиготного варіанта GG у чоловіків з ЕГ асоціюється з наступними варіантами порушення структури та функції міокарда, та зниженому плазмовому рівні SIRT1: гіпертрофією лівого шлуночка за рахунок дилатації його порожнини, дилатацією лівого передсердя, зниженням фракції викиду лівого шлуночка менше 40%. Носії поліморфного варіанту генотипу GG гена SIRT1 мають достовірно вищий ризик розвитку

діастолічної дисфункції лівого шлуночка на тлі ЕГ, у чоловіків з ЕГ та ХСН II А стадії фенотип із зниженням фракції викиду лівого шлуночка менше 40%.

В опублікованих наукових працях здобувача повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які випливають із них.

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

Наукові завдання дослідження були виконані дисертантом в повній мірі, на відмінному методологічному рівні у цілковитій відповідності до заявленої мети. Донець А.О. самостійно обґрунтував доцільність та актуальність запланованої роботи, сформулював мету та визначив задачі дослідження, провів інформаційний пошук, детальний аналіз літератури з обраної проблематики, розробив дизайн дослідження та алгоритм обстеження пацієнтів, на високому професійному рівні здійснив клінічне обстеження чоловіків усіх груп порівняння, провів статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Усі методи, використані у роботі, є сучасними та дозволяють отримати належні дані для статистичного аналізу. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлена робота.

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

Для виконання поставленого завдання, дисертантом було використано сучасні методи дослідження функціональних, структурних та гуморальних показників стану серцево-судинної системи. Методи досліджень, що використані в роботі, відповідають сучасним вимогам до наукових досліджень по вивченню ГХ та ХСН, які задекларовані в офіційних положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженого Наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, рекомендаціях з ведення артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (2023), рекомендаціях Асоціації кардіологів України Української Асоціації фахівців з

серцевої недостатності (2017), рекомендаціях з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (ESC) (2021) та рекомендаціях Американського коледжу кардіологів / Американської асоціації серця / Американського товариства серцевої недостатності (American College of Cardiology / American Heart Association / Heart Failure Society of America — ACC/AHA/HFSA) (2022). Автор самостійно оволодів усіма методами дослідження на високому рівні. У відповідності до завдань дослідження, було проведене детальне обстеження усіх пацієнтів, ретельне вивчення медичної документації, здійснено лабораторне обстеження, що включало загально-клінічні, біохімічні та імуноферментні дослідження, цитогенетичне дослідження з метою визначення носійства поліморфних варіантів гена SIRT1, проведено оцінку стану серцево-судинної системи шляхом вимірювання офісного артеріального тиску, аналізу ЕКГ та ЕхоКГ. Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно із застосуванням сучасних засобів та методик, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Дисертантом проведений детальний аналіз даних вітчизняних та іноземних джерел літератури по темі дослідження та порівняння отриманих власних даних із результатами раніше опублікованих досліджень, сформував коректні висновки.

Потрібно відмітити високий рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Виконане наукове дослідження є вагомим доповненням до існуючих на сьогодні даних, щодо розвитку ХСН, як маркера несприятливого перебігу ЕГ у кожного конкретного пацієнта, маючи при цьому значний перелік вихідних факторів, долаючи каскадний шлях порушень в структурі і функції міокарда, які потрібно вчасно діагностувати, контролювати і профілакувати. Одним із таких маркерів виступає SIRT1 - білок-фермент з сімейства сіртуїнів, адже даний пептид приймає участь у багатьох процесах які призводять до патологічного ремоделювання, порушення функції міокарда при АГ, приймає участь в обміні енергії, метаболізмі, апоптозі, репарації ниток ДНК старінні

клітин. Як наслідок, дисертаційна робота відкриває нові можливості для персоніфікованої діагностики ХСН серед осіб чоловічої статі. Так, дисертантом було виявлено достовірні кореляційні зв'язки між рівнем плазмової концентрації SIRT1 та ехокардіографічними маркерами ремоделювання міокарда при ГХ різної тяжкості, у тому числі, при ускладненні її ХСН. Окрім того, було визначено, що плазмовий рівень пептиду у чоловіків з ЕГ та ГЛШ достовірно вищий, ніж у осіб без серцево-судинних захворювань, а у чоловіків з ХСН на тлі ЕГ плазмовий рівень SIRT1 достовірно нижчий, ніж у пацієнтів з асимптомною ЕГ. Ці відмінності спонукали до математичного розрахунку порогових рівнів пептиду для удосконаленої діагностики ХСН, що безумовно, заслуговує на впровадження в практичну клінічну діяльність в якості уточнюючого етапу загального діагностичного алгоритму.

Оцінка поширеності SNP rs7069102 гена SIRT1 встановила, що серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, найбільш поширеними варіантами є носії генотипів CG та GG та алелі G гена SIRT1, проте, поширеність різних варіантів SNP гена SIRT1 у хворих з ЕГ різної тяжкості достовірно не відрізняється. Окрім того, носійство поліморфного варіанту генотипу GG асоціюється з вірогідно нижчими показниками плазмової концентрації SIRT1, обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю, порушенням структури та функції міокарда, вищою ймовірністю мати діастолічну дисфункцію лівого шлуночка та фенотип ХСН із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка менше 40%.

Заслуговує на увагу і запропонована дисертантом математична прогностична модель ризику розвитку ХСН на тлі ГХ, що представлена у вигляді системи класифікаційних рівнянь. У побудові моделі були використані показники, що можуть бути отримані при рутинному обстеженні хворих і які мають найбільш вагому частку у розвитку даних патологій згідно результатів математичного аналізу. Дана модель є зрозумілою, зручною у використанні та не потребує наявності у лікаря складного технічного забезпечення.

Дисертаційна робота виконана як фрагмент планової НДР кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного

медичного університету імені М.І. Пирогова: «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ держреєстрації 0116U005376). Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Щодо подальшого використання результатів дисертаційної роботи в медичній практиці, дисертант обґрунтовано рекомендує застосовувати розраховані порогові рівні SIRT1 при скринінговому обстеженні осіб чоловічої статі з ЕГ з метою визначення серед них пацієнтів з ХСН, а також осіб з зниженою фракцією викиду лівого шлуночка менше 50%.

Окрім того, дисертантом запропонована і обґрунтована необхідність включення в діагностичний спектр для чоловіків з ЕГ та хронічною серцевою недостатністю молекулярно-генетичного дослідження з метою генотипування за поліморфізмом rs7069102 гена SIRT1, оскільки в роботі було доведено, що носійство варіанту генотипу GG гена SIRT1, асоціюється з високою ймовірністю формування ХСН на тлі ЕГ та значним зниженням фракції викиду лівого шлуночка менше 40%.

Дисертант ґрунтовно роз'яснює необхідність застосування розробленої математичної моделі з класифікаційними рівняннями, складовими якої є рівень плазмової концентрації SIRT1, ранній початок ЕГ, наявність абдомінального ожиріння, рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску, КСР, ТЗСЛШ, іММЛШ, дилатація лівого передсердя, фракція викиду лівого шлуночка, яка допомагає виявляти чоловіків з ЕГ та високою ймовірністю розвитку ХСН на її тлі на різних ланках надання медичної допомоги.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику консультативно-діагностичного центру та терапевтичного відділення КНП «Вінницького обласного клінічного медичного реабілітаційного центру ветеранів війни та радіаційного захисту населення ВОР», кардіологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського»

Житомирської обласної ради. Теоретичні та практичні напрацювання впроваджені в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України. Рекомендовано розширювати мережу закладів охорони здоров'я, де буде впроваджено запропонований комплексний підхід до обстеження чоловіків віком 40-65 років з ГХ та ХСН, а також, вищих навчальних медичних закладів, де будуть вивчатись дані розробки.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Згідно результатів проведеної перевірки дисертаційної роботи та наукових публікацій за допомогою антиплагіатної інтернет-системи «StrikePlagiarism.com» встановлено, що текст є оригінальним на 96,74 %, не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікування даних, що свідчить про повне дотримання автором засад академічної доброчесності та корпоративної етики.

ВИСНОВОК

Підсумовуючи вище викладене, можна стверджувати, що дисертаційна робота **Донця Андрія Олександровича** на тему **«Клініко-діагностичні фенотипи чоловіків з есенціальною гіпертензією, що ускладнились серцевою недостатністю, при поліморфізмі гена білка сіртуїна-1 та його асоційованих плазмових концентраціях»**, є завершеною і самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що дозволяють розв'язати актуальну задачу сучасної медицини – удосконалити прогнозування та діагностику ХСН у чоловіків з ЕГ та ГЛШ шляхом визначення поліморфізму гена, що кодує SIRT1 та плазмових концентрацій білка і відповідних показниках внутрішньо-серцевої гемодинаміки.

За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів є роботою, що виконана на високому науково-методичному рівні. Отримані під час виконання дослідження результати, мають вагоме значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують

проведення таких досліджень. Представлена наукова робота у повній мірі відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у 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 січня 2022 р. №44 та вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Отже, **Донець Андрій Олександрович** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

к.мед.н., доцент ЗВО

кафедри внутрішньої

медицини медичного

факультету №2

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Юлія ПАШКОВА