

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, доктора

медичних наук, професорки

ГЛАЩУК ТЕТЯНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ

на дисертаційну роботу

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»,

представлену до захисту у разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.096

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

МОЗ України, що утворена для розгляду та проведення разового захисту

дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22

«Охорона здоров'я»,

за спеціальністю 222 – «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми

Хвороби системи кровообігу у розвинених країнах світу за показниками медико-соціального навантаження вийшли на перше місце. Україна є одним із лідерів по смертності від серцево-судинних захворювань серед країн Європи. Ця проблема є однією з провідних в цілому в медичній галузі та зумовила спрямування значних зусиль медиків-науковців, фінансових ресурсів всіх держав на її вивчення, профілактику та лікування. Домінуючими серед хвороб серцево-судинної системи є ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ), серцева недостатність (СН) та різні ускладнення від них. Поєднання вказаних патологій – сучасна медична та соціально-економічна проблема для нашої держави, яка потребує інтенсивного контролю та пошуку нових шляхів її вирішення. АГ належить до основних модифікованих чинників ризику серцево-судинних захворювань та є однією з першочергових задач ВООЗ із профілактики неінфекційних захворювань. Згідно статистичних даних в Україні зареєстровано понад 13 млн осіб хворих на АГ, з них систематично отримують лікування лише 14%, приймають лікарські препарати періодично 35%. Щорічно дане захворювання діагностують у близько 1 млн українців.

Міокард лівого шлуночка є основною ціллю для ураження органів-мішеней при АГ. Геометричні зміни лівого шлуночка є не лише показником неконтрольованої або недостатньо контрольованої гіпертензії, але й основними незалежними факторами ризику для захворювань серця, смертності від серцево-судинних захворювань, загальної смертності та неврологічних захворювань.

Окрім того результати Framingham Heart Study продемонстрували, що чіткі електрокардіографічні критерії ГЛШ пов'язані з 8-кратним збільшенням серцево-судинної смертності та 6-кратним збільшенням смертності від ІХС.

Враховуючи вищезазначене, важливим стає питання патогенетичних особливостей розвитку ГЛШ та СН за есенційної АГ, формування певних

геометричних моделей міокарда ЛШ, враховуючи поліморфізм гена, що кодує SIRT1, та відповідної концентрації білка в асоціації з показниками внутрішньо-серцевої гемодинаміки, оскільки пептид регулює низку важливих у патофізіології пошкодження серця процесів: відповідь на окисний стрес, аутофагію та апоптоз, енергетичний обмін, розвиток фіброзу та старіння клітини, що стане підставою для розробки практичних рекомендацій для закладів охорони здоров'я з ранньої діагностики, прогнозування та профілактики ураження даного «органу-мішені» за гіпертензії та серцевої недостатності.

Розробка цього напрямку дозволить вжити заходів вторинної профілактики та прогнозувати перебіг АГ у сполученні з СН, своєчасно призначати хворим додаткові медикаментозні методи лікування. Подальше вивчення цієї проблеми сприятиме зниженню смертності від ускладнень АГ та СН і покращанню показників здоров'я населення України.

Вирішенню цих найважливіших питань і була присвячена робота, що представлена до захисту, і це свідчить про актуальність проведеного дослідження.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота Донця А.О. є завершеною науковою працею, яка виконана на високому науковому рівні та базується на достатній кількості клінічних спостережень. Викладені в роботі наукові положення, висновки і практичні рекомендації чітко сформульовані, базуються на статистично достовірних даних, містять вперше встановлені та вдосконалені, уточнені важливі наукові узагальнення, логічно підсумовують проведені дослідження.

Використані стандартні терапевтичні підходи, які співставлені за результатами згідно клінічної стратифікації хворих й проаналізовані з обґрунтуванням диференційованих підходів з включенням принципів доказової медицини.

Застосовані в дисертації методи дослідження: загальноклінічні (стандартизоване розпитування, фізикальне обстеження, антропометрія); інструментальні: вимірювання офісного артеріального тиску, стандартизовані електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукове дослідження серця в М, В та доплерівському режимах для визначення структурно-функціональних показників міокарда; лабораторні: загально-клінічний аналіз крові та сечі, визначення ліпідного та білкового спектрів крові, рівня сечовини, креатиніну, оцінка функції нирок, печінки, визначення рівнів SIRT1 у плазмі крові; молекулярно-генетичний метод: встановлення послідовності у rs7069102 гена SIRT1 за допомогою полімеразної ланцюгової реакції; статистичні методи в повному обсязі об'єктивні, високоінформативні та адекватні до поставлених завдань.

Наукові результати дослідження висвітлені у 8 наукових працях, у тому числі: 5 статей у фахових виданнях та 3 тезисних доповідях. Загалом

сукупність та зміст усіх публікацій повною мірою відображає викладені в дисертації основні положення та результати дослідження.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових робіт 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. Дисертант є одним із співвиконавців цієї роботи.

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

Дисертантом удосконалено прогнозування та діагностику хронічної серцевої недостатності у чоловіків з есенціальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка шляхом визначення поліморфізму гена, що кодує SIRT1, та плазмових концентрацій білка і відповідних показників внутрішньо-серцевої гемодинаміки.

В дисертаційному дослідженні вперше визначено особливості поширення SNP гена SIRT1 серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, та встановлено, що як серед осіб без серцево-судинних захворювань, так і серед хворих з АГ, мутантний алель G є домінуючим за частотою. Визначено, що серед пацієнтів з АГ у достовірно більшій частині осіб, ніж у групі контролю, визначається варіант GG за SNP. Досліджено, що носії варіанта генотипу GG мають достовірно вищий ризик розвитку АГ. Серед гіпертензивних гомозигот GG достовірно більше чоловіків з обтяженою щодо кардіоваскулярної патології спадковістю та з ожирінням.

Автором вперше встановлено, що концентрація SIRT1 у плазмі крові чоловіків з АГ достовірно вища, ніж у осіб без серцево-судинних захворювань, за рахунок пацієнтів з АГ II стадії. Визначено, що в усіх групах дослідження плазмова концентрація пептида достовірно не корелює з віком чи станом функції нирок, проте, для гіпертензивних чоловіків встановлена обернена кореляція показника з ІМТ та тривалістю захворювання. Виявлено, що при АГ та ХСН з маніфестацією високого артеріального тиску у віці до 35 років і відповідно більш тривалим перебігом захворювання концентрація пептида нижча, ніж у хворих з більш пізнім початком хвороби.

Окрім того, доповнено наукові дані відносно величини плазмової концентрації SIRT1 при різних структурно-функціональних показниках стану міокарда. Вперше виділені варіанти ремоделювання та порушення функції серця на тлі АГ, при яких спостерігається достовірно нижчий плазмовий рівень SIRT1: ексцентричний варіант гіпертрофії ЛШ з дилатацією порожнини, діастолічна дисфункція ЛШ з дилатацією лівого передсердя, зниження ФВ ЛШ менше 50%.

За допомогою факторного аналізу автором визначено ймовірні предиктори розвитку ХСН на тлі АГ: низький рівень SIRT1 у плазмі крові, ранній початок ЕГ у віці до 35 років, наявність ожиріння, високий ступінь АГ, формування гіпертрофії ЛШ за ексцентричним типом з дилатацією його порожнини, дилатація ЛП, зниження ФВ ЛШ.

Дисертантом вперше виявлені фенотипічні маркери гомозиготного варіанта GG SNP гена SIRT1 у хворих з АГ.

Усе вищеперераховане вказує на безумовну наукову новизну представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачкою досліджень.

Всі отримані дисертантом наукові дані в повному обсязі викладені та оприлюднені в опублікованих працях.

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

Дисертаційна робота належить до праць, що виконані на високому науковому рівні та ґрунтується на комплексному обстеженні всіх учасників даного дослідження. Основні положення дисертації отримані завдяки чітко сформованим етапам виконання роботи та визначеної відповідно до завдань достатньої кількості пацієнтів, яким було проведено діагностичний комплекс заходів. Дисертантом було проведено комплексне обстеження та динамічне спостереження 190 чоловіків віком від 40 до 65 років, мешканців Подільського регіону України у третьому поколінні, етнічно однорідних, не родичів. Після повного обстеження учасники були розподілені на 3 групи: група контролю - 70 чоловіків без серцево-судинних захворювань та ознак гіпертрофії ЛШ з інших причин, група асимптомної ЕГ (АЕГ, що відповідає 2й стадії ЕГ за рекомендаціями ЄТГ, 2023), до якої увійшли 60 пацієнтів з ЕГ та підтвердженою гіпертрофією ЛШ; група з 60 хворих з ЕГ, перебіг якої ускладнила ХСН II А стадії (за класифікацією АКУ/УАФСН, 2017, що відповідає С-стадії за рекомендаціями АКК/АСС/АТСН, 2022), II та III ФК за НУНА (ЕГ+ХСН).

Принцип формування груп дослідження дозволив встановити переваги запропонованих рекомендацій на основі аналізу використаних клінічних та інструментальних методів дослідження.

Наукові положення, висновки та рекомендації, що отримані автором, ґрунтуються на результатах статистичної обробки та забезпечують високий науковий рівень обґрунтованості, достовірності та аргументованості висновків та практичних рекомендацій.

Комісією з питань етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова засвідчено, що проведені дослідження не суперечать основним міжнародним біоетичним та правовим нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та відповідних Законів України.

Використання сучасних клінічних, біохімічних, імуноферментних, генетичних, інструментальних, епідеміологічних та статистичних методів дослідження дало змогу дисертанту у повному обсязі дослідити всі поставлені ним завдання дослідження. Весь фактаж статистично опрацьованих даних автор навів у 43 таблицях і 27 рисунках із повним їх наступним аналізом та інтерпретацією.

Дослідження проведено на високому методичному та технічному рівні. Даних, які б свідчили про невірогідність отриманих результатів у ході аналізу дисертаційної роботи не встановлено.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Аналіз сучасних наукових джерел було проведено на високому науковому рівні, що дозволило чітко та лаконічно сформулювати мету та завдання дослідження. В ході виконання дисертаційного дослідження дисертант самостійно виконав інформаційно-літературний пошук, пошук винаходів і патентів. Сформулював основні завдання роботи, підібрав необхідні методи дослідження для їх реалізації. Самостійно набрав клінічний матеріал; провів скринінг і поділ на групи; брав активну участь у виконанні лабораторних та інструментальних методів дослідження. Статистично опрацював дані, проаналізував їх, оформив дисертаційну роботу.

Все вище зазначене засвідчує, що дисертаційна робота Донця А.О. виконана на високому науковому рівні, а здобувач продемонстрував достатній рівень володіння методологією проведення наукових досліджень, необхідного для отримання наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина.

Тому, вважаю, що успішне вирішення всіх запланованих наукових завдань роботи - це послідовна реалізація комплексу методологічних підходів через чітко визначені об'єкт та предмет дослідження, високу інформативність використаних методів дослідження, взаємопов'язаних мети та завдань, та у відповідності до них, отриманих висновків та практичних рекомендацій.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Встановлені здобувачем наукові положення мають важливе значення для кардіології, зокрема, напряму удосконалення прогнозування та діагностики хронічної серцевої недостатності у чоловіків з есенціальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка шляхом визначення поліморфізму гена, що кодує SIRT1, та плазмових концентрацій білка і відповідних показників внутрішньо-серцевої гемодинаміки.

Практичне значення даного дисертаційного дослідження полягає у оптимізації діагностики обраної категорії пацієнтів, шляхом запропонованого способу прогнозування перебігу ХСН у поєднанні з ЕГ з визначенням межових рівнів плазмової концентрації SIRT1 та застосуванням їх для

допоміжної скринінгової діагностики ХСН, зокрема, за фенотипом ФВ ЛШ менше 50%, яка ускладнила перебіг ЕГ. Окрім того, обґрунтована доцільність визначення варіанта SNP гена SIRT1 для прогнозування перебігу ЕГ. Виділений комплекс ознак, який у хворих з ЕГ асоціюється з високою ймовірністю наявності ХСН та запропонована математична модель, яка дозволяє врахувати виявлені предиктори та може застосовуватися у клінічній практиці для вчасної діагностики такого ускладнення.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота написана гарною українською мовою, на 202 сторінках друкованого тексту (167 сторінок - основного тексту), ілюстрована 43 таблицями, 27 рисунками. Дисертація побудована за класичною схемою: складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 204 джерела, із них 25 - кирилицею та 189 - латиною, а також додатків.

У всій роботі прослідковується логічне викладення матеріалів дослідження, що вказує на здатність дисертанта до системного аналізу.

У вступі автором послідовно і логічно, обґрунтовано актуальність вибраної теми, чітко і конкретно сформульовано мету і завдання дослідження, показано наукову новизну та практичну значимість та впровадження результатів дослідження в практику.

У першому розділі, присвяченому огляду літератури, автор акцентує увагу на наявності нового перспективного біомаркера у діагностиці ураження серця на тлі есенціальної гіпертензії, його ролі у патофізіології серцево-судинної системи та поліморфізму кодуєчих генів SIRT1 через призму його діагностичного потенціалу. Дисертант демонструє перспективність використання сиртуїну-1, як прогностичного маркера у таких пацієнтів. Розділ написаний чітко і логічно, а відбір літературних джерел та їх аналіз свідчить про широку професійну ерудицію та наукову зрілість дисертанта. Слід зазначити, що здобувачем проаналізовано в більшій мірі сучасні іноземні англомовні літературні джерела.

Розділ «Матеріали і методи дослідження» складається з п'яти підрозділів, включає етапи дослідження, розподіл на групи та їхню характеристику, критерії включення, виключення. Другий, третій, четвертий, п'ятий підрозділи присвячені використаним методам дослідження з детальним описом використаних клінічних, інструментальних, лабораторних і статистичних методик.

Третій розділ наукової роботи присвячений вивченню даних клінічного обстеження, показників гемодинаміки і плазмового рівня SIRT1 у чоловіків з асимптомною есенціальною гіпертензією та при розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі ЕГ, де автор в шести підрозділах проводить оцінку даних клінічного обстеження пацієнтів з ЕГ різної тяжкості, параметрів системної та

внутрішньо-серцевої гемодинаміки у хворих з асимптомною ЕГ та ЕГ, що ускладнилася ХСН, плазмової концентрації SIRT1 у чоловіків з ЕГ різної тяжкості та проводить її асоціативні зв'язки з параметрами системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки. Окрім того, в останньому підрозділі автор демонструє можливості застосування SIRT1, як маркера хронічної СН у гіпертензивних чоловіків. Розділ містить 14 таблиць, ілюстрований 10 рисунками.

У четвертому розділі автор зосереджується на поширеності однонуклеотидного поліморфізму гена SIRT1 (rs7069102) та плазмовій концентрації SIRT1 у мешканців Подільського регіону України, аналізуючи окремо в чотирьох підрозділах поширеність SNP гена SIRT1 та його варіантів серед мешканців Подільського регіону, рівень SIRT1 у плазмі крові носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 та показники ліпідного та вуглеводного обміну у носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1.

П'ятий розділ присвячений вивченню показників структури та функції серця у носіїв різних варіантів однонуклеотидного поліморфізму гена SIRT1, мешканців Подільського регіону України, хворих на есенціальну гіпертензію з гіпертрофією лівого шлуночка та складається з чотирьох підрозділів, де автор демонструє зміни показників системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у чоловіків з ЕГ, носіїв різних варіантів SNP гена SIRT1 та прописує клінічні риси пацієнта з хронічною СН, яка розвинулася на тлі ЕГ, з урахуванням плазмового рівня SIRT1.

«Аналіз і узагальнення результатів дослідження» є свідченням, що роботу виконав науковець, клініцист сучасного рівня із здатністю ретельно аналізувати власну наукову продукцію у світлі сучасних досягнень світової кардіології і впевнено пропонувати її до впровадження в науку і практику. На підставі ретельно виконаного огляду літератури дано пояснення змін аналізованих параметрів, встановлено їх взаємозв'язки між собою, логічно науково обґрунтовано індивідуальне бачення тих суперечливих питань, які стосуються досліджуваної проблеми.

Висновки й практичні рекомендації впливають із проведених досліджень, відповідають меті і завданням, сформульовані досить пристойно. Використання сучасних методів клініко-інструментального, лабораторного обстеження роблять висновки автора вагомими і переконливими.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Наукові розробки впроваджено у клінічну практику лікувальних установ: консультативного диспансерного та терапевтичного відділень КНП «Вінницький обласний клінічний медичний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення», кардіологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, про що засвідчують відповідні акти впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини

медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Рекомендується подальше впровадження результатів дослідження в навчальний процес та клінічну практику. Також за результатами НДР рекомендую видати монографію адресовану студентам старших курсів ЗВО медичного профілю, лікарям-інтернам та практикуючим лікарям терапевтичного профілю.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Унікальність дисертаційної роботи Донця Андрія Олександровича становить 96,74%. Порушень академічної доброчесності не виявлено (Довідка про перевірку на наявність академічного плагіату Вінницького національного медичного університету).

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Під час роботи над дисертацією Донця Андрія Олександровича виникли деякі зауваження до оформлення роботи, які не мають суттєвого значення та не зменшують її цінності, зокрема:

1. У роботі наявні окремі фразеологічні та стилістичні неточності, але вони не впливають на сутність отриманих результатів та текстовий виклад дослідницьких матеріалів за темою.
2. У таблицях та примітках до таблиць трапляються різні (неуніфіковані) позначки щодо достовірності.
3. Результати дослідження можна ширше впровадити в навчально-педагогічний процес терапевтичних кафедр медичних університетів та в роботі профільних відділень практичної охорони здоров'я.

У порядку наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. Що, на Вашу думку, в найбільшій мірі впливає на прогноз пацієнтів зі ЕГ та ХСН, якщо аналізувати ті фактори, які Ви вивчали в своїй роботі ?
2. Чим Ви можете пояснити зареєстрований суттєво нижчий плазмовий рівень SIRT1 при ожирінні у хворих з АГ II стадії?
3. Що, на Вашу думку, домінує у впливі на розвиток гіпертрофії лівого шлуночка за артеріальної гіпертензії у Ваших хворих: системні гемодинамічні розлади, вік, стать, куріння, можливо метаболічні зміни, чи генетична (спадкова) схильність?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота 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 у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 222 - «Медицина», є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, що завдяки досягнутій науковій новизні, теоретичному та практичному значенню вирішує важливе завдання сучасної кардіології - удосконалення прогнозування та діагностики хронічної серцевої недостатності у чоловіків з есенціальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка шляхом визначення поліморфізму гена, що кодує SIRT1, та плазмових концентрацій білка і відповідних показників внутрішньо-серцевої гемодинаміки. Дисертаційна робота за актуальністю теми, науковою новизною, обсягом дослідження, методологічною побудовою, достовірністю висновків та положень, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. N44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 р. N40, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 - «Медицина».

Офіційний опонент:

**Завідувачка кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб Буковинського
державного медичного університету
МОЗ України,
доктор медичних наук, професорка**



Тетяна ІЛАЩУК

