

## **РЕЦЕНЗІЯ**

рецензента, **Кузьмінової Наталії Віталіївни**, д.мед.н., професорки  
ЗВО кафедри внутрішньої медицини №1

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова  
на дисертаційну роботу аспірантки кафедри внутрішньої медицини  
медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова

**Поліщук Тетяни Віталіївни**

**«Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з  
хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при  
поліморфізмі гена LGALS-3»**

подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану  
вчену раду ДФ 05.600.102 згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького  
національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 190  
від 01 грудня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ  
ім. М.І. Пирогова №5 від 30 листопада 2023 року з правом прийняття до  
розгляду та проведення разового захисту дисертації ПОЛІЩУК ТЕТЯНИ  
ВІТАЛІЇВНИ на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань  
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **1. Ступінь актуальності обраної теми дисертації**

Артеріальна гіпертензія – одне з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи. Доведено, що рівень артеріального тиску залежить як від генетики, так і від чинників довкілля. Саме на тлі генетичної схильності до гіпертонії зовнішні фактори мають найбільш значний вплив на розвиток захворювання. Генетична схильність до гіпертонії може довго не проявлятися. Наявність артеріальної гіпертензії у близьких родичів є фактором ризику розвитку гіпертонічної хвороби.

Одним із найнебезпечніших за наслідками проявом структурно-функціональної перебудови серця при гіпертонічній хворобі є гіпертрофія

міокарда, яка приводить до розвитку хронічної серцевої недостатності. Процеси ремоделювання серця зумовлені різними нейрогуморальними чинниками, які мають генетичну детермінацію. Серед останніх слід виділити галектин-3, який опосередковує несприятливе ремоделювання серця через патологічний процес запалення і фіброзу. Галектин-3 включено до українських (АКУ/ВАФСН, 2017), європейських (ESC, 2021, ESH, 2023) та американських (АНА/АСС/НФСА, 2022) рекомендацій щодо його застосування для діагностики та прогнозування перебігу серцевої недостатності. Але сьогодні в клінічну практику введено лише один біомаркер ХСН — мозковий натрійуретичний пептид (МНП). Численні клінічні дослідження показали, що МНП як біомаркер не є універсальним. Плазмові рівні МНП залежать від численних факторів: наявності певної серцево-судинної патології, статі, віку, коморбідності та генетичного підґрунтя.

Рядом дослідників доведено, що сироватковий галектин-3 має прогностичну цінність у пацієнтів із ХСН як смерті від усіх причин, так і смерті від серцево-судинних захворювань. Комбіноване використання МНП та галектину-3 допомогло б клініцистам прийняти своєчасну профілактику та ефективні терапевтичні стратегії для пацієнтів із ХСН.

Отже, рання діагностика гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) і змін функції міокарда та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ, базуючись на показники плазмового рівня галектину-3 при носійстві різних поліморфних варіантів кодуючого гена LGALS-3 (rs2274273), що є метою дисертаційної роботи Поліщук Т.В., є актуальною.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертаційна робота Поліщук Т.В. виконана на високому науковому рівні, дисертанткою здійснено ґрунтовний огляд та аналіз сучасних вітчизняних та міжнародних літературних джерел за темою дослідження, чітко сформульована

мета та окреслені завдання роботи, розроблена методологія, що включає сучасні методи оцінки стану міокарда при гіпертонічній хворобі та хронічній серцевій недостатності, проведено достатню кількість клінічних спостережень. Результати власного дослідження були належним чином порівняні з літературними даними. Чітко сформовані висновки та практичні рекомендації.

Результати роботи можуть бути правомірними щодо загальної популяції жінок Подільського регіону України, оскільки досліджена вибірка була репрезентативною за кількісними та якісними характеристиками. Основні результати дисертаційної роботи висвітлено в 3 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, та 4 тезах доповідей в матеріалах міжнародних конференцій і матеріалах XXIV Національного конгресу кардіологів України, 2023.

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

Вперше виявлено, що серед популяції жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України, переважає варіант генотипу GA гена галектину-3 (rs 2274273), хоча достовірної різниці між частотою зустрічаємості генотипів GA та GG не відмічається: 49,25 % (n=33) та 40,30 % (n=27) відповідно. Варіант генотипу AA виявлено у 10,45 % (n=7) осіб, що достовірно менше по відношенню до інших варіантів ( $p < 0,05$ ). Частота розподілу генотипів відповідала рівновазі Харді-Вайнберга.

Вперше проведено порівняльний аналіз розподілу частот генотипів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок без серцево-судинної патології та серед хворих на ГХ II з ГЛШ і ГХ з ГЛШ ускладнену ХСН, мешканок Подільського регіону

України та не виявлено достовірно різниці в співвідношенні: носії генотипу GG та носії алелі A, OR =0,88; 95 % CI 0,47 - 1,63; z statistic 0,417;  $\chi^2=0,31$ ; p=0,86. Отже показано відсутність асоціації поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) з ризиком розвитку гіпертрофії лівого шлуночка на тлі ГХ.

Встановлено, що носійство алелі A гена LGALS-3 (rs2274273) асоціюється з наявністю більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, вищим ступенем діастолічної дисфункції, з ризиком розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що розвинулась на тлі ГХ, у той час як носійство генотипу GG є маркером обмежених змін у структурі міокарда (OR=4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 p<0,01  $\chi^2=6,28$ ; p=0,0122).

За допомогою методу ROC-аналізу розраховані межові рівні плазмових концентрацій галектину-3 у жінок, мешканок Подільського регіону України, що свідчать про наявність ГЛШ та ХСН, які розвинулися на тлі ГХ без урахування та з урахуванням носійства різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273), які можна використати при проведенні скринінгових обстежень.

За допомогою кластерного аналізу зроблені припущення про причетність алелі A гена LGALS-3 (rs2274273) до несприятливого перебігу ГХ з наявністю більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, гіршим ступенем діастолічної дисфункції та розвитком ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Опубліковані наукові роботи за темою дисертації містять вичерпну інформацію щодо результатів дисертаційного дослідження та наукових положень, висвітлюють висновки і практичні рекомендації, сформульовані на основі узагальнених результатів.

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

Результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, є науково обґрунтованими, адже базуються на достатній кількості клінічних обстежень (113 хворих на ГХ та 67 осіб групи контролю). Дисертанткою були раціонально обрані методи

дослідження структурного-функціонального стану міокарда та біомаркерного контролю перебігу хвороби згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2017) та Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021), Європейського товариства гіпертонії (ESH 2023).

Первинне обстеження включало детальне опитування, фізикальне обстеження, ретроспективний аналіз медичної документації та оцінку відповідності критеріям включення/виключення. Наявність гіпертрофії лівого шлуночка та його діастолічної дисфункції підтверджувалась результатами ЕхоКГ. Окрім загальноклінічного обстеження проведено визначення плазмових рівнів галектину-3 і мозкового натрійуретичного пептиду методом імуноферментного аналізу та генотипування гена LGALS3 в локусі rs2274273 із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції.

Дисертанткою було належним чином опановано сучасні методи статистичного аналізу, що дозволило якісно опрацювати отримані дані і порівняти їх із наявними даними, опублікованими у літературних джерелах.

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

Наукові завдання дослідження були виконані дисертанткою в повній мірі, на відмінному методологічному рівні у цілковитій відповідності до заявленої мети. Поліщук Т.В. самостійно обґрунтувала доцільність та актуальність запланованої роботи, сформулювала мету та окреслила задачі дослідження, провела інформаційний пошук, детальний аналіз літератури з обраної проблематики, розробила дизайн дослідження та алгоритм обстеження тематичних пацієнтів, на високому професійному рівні здійснила клінічне обстеження жінок усіх груп порівняння, провела 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.

## **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження полягає у розширенні існуючих даних щодо ролі галектину-3 у маркуванні патологічних структурно-функціональних змін міокарда при ГХ та ХСН.

Авторка розширює наявні відомості щодо генетичного підґрунтя плазмових рівнів галектину-3 у хворих на ГХ різних стадій. Так, було показано, що у жінок усіх груп порівняння плазмові рівні галектину-3 були достовірно вищі у носіїв алелі А гена LGALS3 (rs2274273) ніж у носіїв GG генотипу. Авторка повідомляє, що серед обстежених жінок Подільського регіону України найвищі плазмові рівні галектину-3 мали хворі на ГХ з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності зі зниженою ФВ ЛШ (41-49 %). Врахувавши вище зазначені відмінності дисертанткою було розраховано порогові рівні галектину-3 для ранньої діагностики гіпертрофії лівого шлуночка з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена LGALS3 (rs2274273), що має беззаперечне практичне значення для медицини.

Заслуговує на увагу і запропонована дисертанткою математична прогностична модель ризику розвитку ХСН на тлі ГХ, що представлена у вигляді системи 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.

Результати кластерного аналізу підтвердили раніше зроблені припущення про причетність алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) до несприятливого перебігу ГХ з наявністю більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, гіршим ступенем діастолічної дисфункції та розвитком ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

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 беруть участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ держреєстрації 0116U005376).

## **7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Дисертанткою рекомендовано для покращення ранньої діагностики гіпертрофії лівого шлуночка у жінок з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю імплементувати в практичну медицину застосування розрахованих межових рівнів галектину-3 без урахування та з урахуванням носійства різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273), які можна використати при проведенні скринінгових обстежень.

Обґрунтовано включення в діагностичний алгоритм для жінок з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю молекулярно-генетичного визначення SNP-поліморфізм гена LGALS-3 (rs2274273), оскільки більш високий рівень галектину-3 в плазмі крові та носійство поліморфної алелі А асоціюється з більш вираженими показниками ремоделювання міокарда з ризиком розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що розвинулась на тлі ГХ (OR=4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43  $p < 0,01$   $\chi^2=6,28$ ;  $p=0,0122$ ).

Матеріали проведених досліджень впроваджені у клінічну практику консультативного і терапевтичного відділень КНП «ВОСКДРЗН ВОР» нині КНП «ВОКМРЦВВРЗН ВОР» (м. Вінниця), кардіологічного відділення КНП «Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського ЖОР»(м. Житомир) та ПК «Центр В». Результати роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Рекомендовано розширювати мережу закладів охорони здоров'я, де буде впроваджено запропонований комплексний підхід до обстеження жінок 45-65 років з ГХ та ХСН, а також, вищих навчальних медичних закладів, де будуть

вивчатись дані розробки.

## **8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Результати перевірки дисертаційної роботи та наукових публікацій Поліщук Т.В. антиплагіатною інтернет-системою «UNICHECK» встановлена оригінальність тексту 85, 4 % без ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікування даних, що свідчить про повне дотримання авторкою засад академічної доброчесності та корпоративної етики.

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

Узагальнюючи вищенаведене, слід відзначити, що дисертаційна робота **Поліщук Т.В. на тему «Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3»** є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науковообґрунтовані результати для вирішення актуальної науково-практичної задачі – покращення ранньої діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) і змін функції міокарда та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ, базуючись на показники плазмового рівня галектину-3 при носійстві різних поліморфних варіантів кодуєчого гена LGALS-3 (rs2274273).

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень, а також свідчать про особистий внесок здобувача в науку та характеризуються єдністю змісту. За основними змістовними ознаками, актуальністю, науковою новизною та ґрунтовністю основних положень, висновків і рекомендацій, 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 дисертації з метою присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Поліщук Тетяна Віталіївна** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

д. мед. н., професорка ЗВО

кафедри внутрішньої

медицини №1

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Наталія КУЗЬМІНОВА