

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента **Старжинської Ольги Леонідівни**, к.мед.н., доцентки ЗВО
кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
дисертаційної роботи 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. Актуальність обраної теми дисертації

Серцева недостатність (СН) у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) є результатом гіпертензивного ремоделювання міокарда з формуванням гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), розвивається у великої частки хворих з АГ, суттєво погіршує якість життя та виживання таких пацієнтів. Найбільш частим варіантом АГ залишається есенціальна гіпертензія (ЕГ). Шлях прогресування гіпертензивного серця активно вивчається з акцентом на ранню діагностику таких порушень, що дозволить більш дієво профілакувати розвиток чи прогресування СН у пацієнтів з гіпертензією. Найбільш вдалимими, особливо для скринінгу, є діагностичні стратегії із застосуванням біомаркерів. Визначення плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептида (МНУП) є добре відомим та стандартизованим способом діагностики СН, проте, все більше

звертають увагу на полімаркерні підходи детекції патології. Галектин-3 є доволі перспективним маркером для СН, більшість експериментальних та клінічних досліджень пов'язують підвищення його плазмового рівня з розвитком фіброзу міокарда. І застосування обох пептидів у скринінгу значимого ремоделювання серця при АГ може бути більш вдалим підходом, оскільки галектин-3 та МНУП відображають різні сторони патогенезу ХСН. Отже, тема, обрана пошукачем для наукового дослідження, є актуальною.

За даними літератури відповіді на підняті питання є неоднозначними, результати подібних досліджень дуже різноманітні, що може бути обумовлено особливостями дизайну цих наукових робіт. Саме тому варто також вивчити різні фактори, які можуть впливати на плазмові рівні пептидів, а отже, модифікувати їх діагностичну цінність: стать, причина СН, вік, коморбідність. Таким чином, адекватним є дизайн запропонованого дослідження із залученням осіб однієї статі та вікової групи. Оскільки ЕГ визнана полігенним захворюванням у виникненні і прогресуванні якого генетичний компонент відіграє важливу роль, раціональним також є вивчення можливого генетичного підґрунтя як ремоделювання міокарда, так і рівня галектину-3 у зв'язку з SNP у локусі rs2274273 гена LGALS-3.

Таким чином, дисертаційна робота 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» є своєчасною, має чітку практичну спрямованість, оскільки вирішує актуальну задачу сучасної кардіології – покращення ранньої діагностики гіпертензивного серця та передумов формування СН у пацієнтів із залученням перспективного біомаркера галектина - 3 з урахуванням генетичної складової його продукції SNP у локусі rs2274273 гена LGALS-3. Подібне дослідження вперше проводиться серед гіпертензивних жінок Подільського регіону України.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Представлена на рецензію робота є закінченим та цілісним науковим

дослідженням, отримані результати роблять вагомий внесок у розуміння ролі сигнальних пептидів у формуванні СН на тлі ЕГ, можуть підвищити ефективність раннього виявлення структурно-функціональних змін у серця жінок з ЕГ у постменопаузі, у тому числі при формуванні ХСН. Робота пошукача виконана на достатньо високому науковому рівні, для вирішення поставлених завдань розроблено адекватний дизайн дослідження, по створеному протоколу обстежено 180 жінок постменопаузального віку (середній вік $57,43 \pm 0,45$ р.): 67 осіб у групі контролю, 62 хворих на ЕГ без ХСН. та 51 жінка з ЕГ та ХСН. У зв'язку з проведеною роботою здобувач має 3 наукових публікації у фахових виданнях України, що відповідає вимогам постанови КМУ №44 від 12.01.2022 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

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

У ході роботи вперше вивчено поширеність поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок, мешканок Подільського регіону України. Визначено, що за частотним розподілом вказаного поліморфізму суттєвих відмінностей між жінками без серцево-судинних захворювань та пацієнтками з ЕГ різної тяжкості немає. Разом з тим, вперше встановлено, що у жінок з ЕГ носійство алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) достовірно асоціюється з формуванням вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, порушенням діастолічної та систолічної його функції у порівнянні з носіями генотипу. Доповнені дані щодо концентрації галектину -3 у плазмі крові жінок з ЕГ, у тому числі, і у разі розвитку у них ХСН, показано, що найвищі показники плазмових рівнів галектину-3 виявлено у хворих зі зниженою ФВ ЛШ. Вперше визначено, що у жінок без серцево-судинної патології плазмові концентрації галектину-3 у носіїв різних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) достовірно не відрізнялися, разом з тим, у пацієток з ЕГ як без, так і з ХСН, значимо вища

плазмова концентрація галектину-3 реєструвалася у носіїв алелі А, у порівнянні з гомозиготами GG. Отримані дані дозволили пошукачу розрахувати для жінок постменопаузального віку межові рівні галектину – 3, які можна застосовувати для скринінгової діагностики ремоделювання міокарда при ЕГ та при розвитку ХСН, з урахуванням успадкування поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273), що є новими науковими даними.

Результати роботи повністю висвітлені у наукових публікаціях (3 наукові роботи у фахових виданнях України) та представлені до обговорення на фахових наукових форумах (4 тез у матеріалах конференцій), з достатнім викладом результатів дослідження, нових наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

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

Отримані у ході роботи результати та висновки є достатньо обґрунтованими, оскільки створення дизайну дослідження та вибір основних його методів базували на аналізі достатньої кількості зарубіжних та вітчизняних джерел літератури з обраної тематики в рецензованих фахових виданнях. У дослідження залучена достатня кількість пацієнток з ЕГ різної тяжкості, сформована репрезентативна та адекватна за основними характеристиками група контролю, пацієнти обстежувалися відповідно до рекомендацій національних протоколів та міжнародних узгоджувальних документів (загально-клінічні, лабораторні методи, електрокардіографія, трансторакальна ехокардіографія, спеціальні імуноферментні, цитогенетичні дослідження). Статистичний аналіз отриманих даних проведений коректно, застосовані відповідні сучасні способи математичного моделювання, що дозволило пошукачу обґрунтувати висновки роботи. Усе вищевикладене підтверджує, що наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані автором, є логічним та достовірним підсумком отриманих результатів.

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

Відповідно до поставленої мети та сформульованих завдань, у роботі були використані адекватні сучасні методи вивчення стану серця, лабораторні та генетичні обстеження, які відповідають існуючим вимогам до наукових досліджень по вивченню ЕГ та ХСН, регламентовані національним протоколом щодо діагностики та лікування АГ (2012), рекомендаціями Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2016), рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства щодо менеджменту АГ (2018) та серцевої недостатності (2021), Американського коледжу кардіології та Асоціації з серцевої недостатності (2022). Пошукач на високому рівні оволоділа методами дослідження які застосовували у ході роботи. Усі учасниці дослідження залучалися з дотриманням засад біоетики, були повноцінно клінічно обстежені, ретельно вивчені дані медичної документації, результати всебічного лабораторного обстеження відповідно до поставлених завдань, усім пацієнткам проведені спеціальні лабораторні дослідження: імуноферментне з визначенням рівня галектину – 3 у плазмі крові та цитогенетичне верифікацією поліморфних варіантів гена LGALS-3 у локусі rs2274273, проведено також оцінку стану серцево-судинної системи шляхом вимірювання офісного АТ, аналізу електрокардіограм та результатів трансторакальної ехокардіографії. Статистичний аналіз отриманих даних проведений із застосуванням сучасних математичних методик, коректно підтверджена статистична достовірність отриманих результатів. Пошукач ґрунтовно проаналізувала дані вітчизняних та міжнародних досліджень по вказаній темі, порівняла зі своїми результатами, що дозволило сформулювати нові наукові положення, висновки та практичні рекомендації. Отже, рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності можна визнати достатньо високим.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Представлена дисертаційна робота містить нові наукові дані, які можуть суттєво доповнити розуміння ролі нового біомаркера галектину-3 у маркуванні процесів ремоделювання міокарда, порушення функції ЛШ у пацієнок з ЕГ та ХСН. Заслугує на увагу додаткове вивчення у ході роботи генетичної складової продукції пептида, через аналіз плазмової концентрації галектину-3 як у жінок без ССЗ, так і у хворих з ЕГ різної тяжкості у носіїв різних варіантів гена LGALS-3 у локусі rs2274273. Такий підхід дозволив автору рекомендувати визначення SNP досліджуваного гена у жінок з ЕГ, оскільки було встановлено, що носійство алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) у такої категорії хворих достовірно асоціюється з формуванням вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, порушенням діастолічної та систолічної його функції у порівнянні з носіями генотипу. Окрім того, було визначено, показано, що найвищі показники плазмової концентрації галектину-3 реєструються у жінок з ХСН при зниженій ФВ ЛШ. Також встановили, що у пацієнок з ЕГ як без, так і з ХСН, значимо вища плазмозна концентрація галектину-3 реєструвалася у носіїв алелі А, у порівнянні з носіями варіанту GG. Такі результати стали підґрунтям для можливості застосування галектину-3 як маркера ХСН, зокрема, зі зниженою ФВЛШ, при обстеженні гіпертензивних жінок. Разом з тим, обґрунтували необхідність врахування генетичної складової. У зв'язку з цим для скринінгової діагностики гіпертрофії ЛШ чи ХСН у гіпертензивних жінок постменопаузального віку пошукачем були розраховані достовірні межові рівні пептида для носіїв різних варіантів поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273). Такий підхід може покращити та індивідуалізувати ранню діагностику ремоделювання серця при ЕГ, дозволити профілакувати розвиток ХСН.

Дисертаційне дослідження виконувалося в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова за темою «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). Пошукач є співвиконавцем вказаної теми.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дослідження дозволяють пошукачу обґрунтовано рекомендувати під час скринінгових обстежень жінок з ЕГ визначати плазмову концентрацію галектину-3 з метою покращення ранньої діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та хронічної серцевої недостатності (ХСН) у цієї категорії пацієнтів. Також, дисертант рекомендує визначати SN-поліморфізм гена LGALS-3 (rs2274273), оскільки з носійством поліморфної алелі А асоціюється більш тяжкий перебіг хвороби та вищі рівні галектину-3 в плазмі крові. Крім того, запропоновані до практичного використання персоніфіковані межові рівні пептиду з урахуванням генетичної складової можуть знайти свої місце у комплексному обстеженні жінок з ЕГ. Наукові положення роботи варто запропонувати до вивчення у відповідних підрозділах вищих навчальних медичних закладів.

Практичні надбання проведеного дослідження запроваджені у клінічну практику терапевтичного та консультативно-диспансерного відділень КНП «Вінницький обласний клінічний медичний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення» ВОР (м. Вінниця), кардіологічного відділення КНП «Житомирська обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» ЖОР (м. Житомир) та ПМП «Центр В». Теоретичні висновки та нові наукові положення, отримані в ході роботи, розглядаються у ході навчального процесу на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, МОЗ України.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Дисертаційна робота та наукові публікації здобувача були перевірені із застосуванням антиплагіатної інтернет-системою «Unicheck». У ході перевірки встановлено, що текст є оригінальним на 85,4%, не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикавання, фальсифікування даних чи будь яких

інших порушень принципів академічної доброчесності, існують окремі співпадиння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноновживаними фразами.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Таким чином, можна стверджувати, що дисертація **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»** є актуальною, самостійною, повноцінно завершеною, науково обґрунтованою роботою, яка містить нові практичні пропозиції щодо вирішення задачі сучасної медицини – покращення ранньої діагностики ремоделювання міокарда з формуванням передумов для розвитку ХСН у жінок з ЕГ, із використанням плазмового рівня галектину-3 та врахуванням поліморфізму відповідного гена (LGALS-3, rs2274273). За своєю актуальністю, методологічним рівнем, науковою новизною та практичним значенням робота є вагомою для сучасної медицини, її високий науково-методологічний рівень та достовірність результатів підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у постанові КМУ №44 від 12.01.2022 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії». Отже, **Поліщук Тетяна Віталіївна** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

к. мед. н., доцентка ЗВО
кафедри внутрішньої
медицини медичного
факультету №2
ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Ольга СТАРЖИНСЬКА