

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету МОЗ України, м. Полтава, доктора медичних наук, професора Казакова Юрія Михайловича на дисертаційну роботу 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 спеціалізованої вченої ради ДФ05.600.102, створену 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.

Артеріальна гіпертензія та пов'язані з нею клініко-морфологічні ускладнення продовжують залишатися однією з основних проблем сучасної медицини. За оцінками Всесвітньої федерації серця, кожна четверта людина в світі після 30 років має артеріальну гіпертензію. Приблизно 46 % дорослих з артеріальною гіпертензією не знають, що вони страждають на такий стан і не звертаються за лікуванням. Неконтрольована артеріальна гіпертензія асоціюється з високим ризиком виникнення кардіоваскулярних, цереброваскулярних та ренальних ускладнень. Особливо це стосується раннього формування уражень серцевого м'язу, гіпертрофії лівого шлуночку і розвитку хронічної серцевої недостатності. Тому державна програма профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань, що затверджена Асоціацією кардіологів України (2017) на 2018–2022 роки, яка включає розробку сучасних біомаркерів діагностики основних серцево-

судинних захворювань, формування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на ГХ.

Саме гіпертрофія лівого шлуночка та прогресування структурно-функціональних змін міокарда можуть привести до розвитку ХСН і подальших ускладнень. Важливо відмітити, що рівень артеріального тиску зумовлений як генетичними факторами, так і факторами навколишнього середовища. Це стосується практично всіх найсучасніших біомаркерів цих процесів, в тому числі таких як мозковий натрійуретичний пептид та галектин-3. Поряд з цим, пошук надійних механізмів їх використання у осіб з наслідками хронічного підвищення артеріального тиску залишається проблемою в кардіології.

Відомо, що поліморфізм генів впливає на концентрацію відповідних біомаркерів в плазмі крові при таких клінічно значущих феноменах, як гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) й подальший розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН), і тому важливо визначити, який з них є більш інформативним у діагностиці стану міокарда у жінок з ГХ. Це, в свою чергу, дасть можливість проводити ранню діагностику розвитку артеріальної гіпертонії та хронічної серцевої недостатності.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому та методологічному рівні, є складовою комплексної науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби» (державна реєстрація № 0116U0053). Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

Чітко сформульовано мету дослідження, поставлені завдання відповідають визначеній меті. Використані сучасні клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження, аналіз протоколів патологоанатомічного дослідження, що успішно забезпечило досягнення наукових цілей. Змістовно й докладно представлена клінічна характеристика досліджуваних хворих,

зазначені критерії їх включення та не включення до проведеного дослідження. Відображення даних відповідає загальноприйнятим стандартам. Застосовано потужний блок статистичних методів, які дозволили ґрунтовно й послідовно представити отримані наукові здобутки. Статистичні методи обрані відповідно до характеру даних, що аналізуються.

Наукові публікації автора відображають наукові результати, отримані в дослідженні, містять глибокий аналіз сучасних наукових джерел з питання, що вивчається.

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

Вперше у популяції жінок 45-65 років без ознак серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України, досліджено розподіл частот генотипів гена галектину-3 (LGALS-3), локус rs2274273, який відповідав рівновазі Харді-Вайнберга.

Вперше показано відсутність асоціації поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) з ризиком розвитку гіпертрофії лівого шлуночка на тлі ГХ, оскільки, розподіл частот генотипів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок без серцево-судинної патології та серед хворих на ГХ II з ГЛШ достовірно не відрізнявся між собою.

Доповнені наукові дані відносно асоціації поліморфізму гена LGALS-3 зі структурно-функціональними змінами у стані міокарда. Встановлено, що у жінок з ГХ носійство алеля А гена LGALS-3 (rs2274273) асоціюється з наявністю більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, вищим ступенем діастолічної дисфункції та ризиком розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ на тлі ГХ.

З'ясовані межові рівні галектину-3 для допоміжної діагностики ГЛШ та ХСН, які розвинулись на тлі ГХ з урахуванням поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273), що може активно використовуватись під час скринінг-обстеження населення.

Виявлені достовірні патогномонічні ознаки ймовірного критичного ураження серця при ГХ, що дозволило передбачити більш тяжкий її перебіг у жінок постменопаузального віку з урахуванням поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273), розроблені системи класифікаційних рівнянь математичної моделі прогнозу перебігу ГХ та розвитку ХСН.

Таким чином, результати дисертаційного дослідження роблять вагомий внесок до вирішення проблеми вдосконалення стратегій ефективної ранньої діагностики структурно-функціональних змін міокарда при ГЛШ та ХСН на тлі ГХ з урахуванням сучасних діагностичних біомаркерів.

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

До ретроспективного та проспективного дослідження залучено достатньо велику кількість стаціонарних пацієнтів, що проходили обстеження і лікування в амбулаторно-стаціонарних умовах клінічної бази кафедри. Усі досліджувані особи відповідали зазначеним критеріям включення та віднесені до визначених клінічних груп, які чітко окреслені. Представлена детальна клінічна характеристика учасників дослідження, проведено обстеження із застосуванням всіх запланованих методик, які є сучасними та науково обґрунтованими. Статистичний аналіз даних дослідження, проведений з використанням адекватно підібраних методів, забезпечив можливість глибокого наукового осмислення та ефективного представлення отриманих результатів у дисертаційній роботі та у наукових публікаціях. Сформульовані висновки ґрунтуються на власних результатах дослідження та опосередковують практичні рекомендації.

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

Поставлене наукове завдання виконане у повному обсязі на високому науковому та методологічному рівні. Автор провів ретельний аналіз наукових літературних джерел, склав дизайн дослідження, обрав відповідні сучасні методики. Застосовані методи дослідження дозволили отримати наукові

результати, які розкривають сутність проблеми, що досліджується, та дають нові наукові факти з питань, що вивчалися.

Автор застосував глибокий статистичний аналіз отриманих даних, провів аналіз та узагальнення результатів власного дослідження, зіставляючи з даними, отриманими іншими науковцями, зробив власні наукові висновки та склав практичні рекомендації. Застосування сучасних високоінформативних методів досліджень, велика кількість обстежених хворих і використані дисертантом статистичні методи опрацювання медичної інформації демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень. Вищезазначене підтверджує оволодіння дисертантом методологією наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

По результатам проведених досліджень дисертантом були розроблені практичні рекомендації для впровадження у клінічну практику маркерів оцінки стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби .

Обґрунтовано можливість впровадження в клінічну практику рутинного вимірювання плазмових рівнів галектину-3 у поєднанні з визначенням генотипу гена LGALS3 (rs2274273) для покращення ідентифікації хворих на ГХ з ГЛШ та ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

Розроблені межові рівні галектину-3 для ранньої допоміжної діагностики ГЛШ і ХСН у жінок з ГХ, які дозволяють виявити ці ускладнення на доклінічному етапі.

Створена здобувачем система класифікаційних рівнянь прогностичної математичної моделі, дає можливість прогнозувати тяжкість перебігу даної патології хвороби та застосовувати диференційний підхід до проведення лікувально-профілактичних заходів.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота має стандартну структуру, викладена грамотною українською мовою, з доречним використанням наукової термінології та лексики.

Дисертація представлена на 196 сторінках машинописного тексту (157 сторінок основного тексту), складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду наукової літератури, розділу матеріалів та методів дослідження з наведенням клінічної характеристики обстежених осіб та опису основних застосованих методів, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, що включає 212 найменувань (з них латиницею 159, кирилицею 53), чотирьох додатків. Робота ілюстрована 38 таблицями та 14 рисунками.

У розділі «Огляд літератури» представлені сучасні наукові дані стосовно пріоритетних напрямків дисертаційного дослідження. Базуючись на сучасних наукових даних, автор дає порівняльну характеристику значення галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) в діагностиці стану міокарда при ГХ та ХСН. Здобувач висвітлює сучасний стан вивчення клініко-прогностичного значення поліморфізму гена галектину-3 (LGALS3) і асоційованих змін його плазмової концентрації у хворих з серцево-судинною патологією, обґрунтовує доцільність вивчення особливості асоціації плазмової концентрації галектину-3 та структурного стану лівого шлуночка і серцевої гемодинаміки у жінок, хворих на неускладнену ГХ та ГХ, що ускладнена ХСН

У розділі 2 «Клінічна характеристика обстежених осіб, методи дослідження та статистичного аналізу» автор навів дизайн дослідження, надав детальну характеристику обстежених хворих, критерії включення та не включення до груп дослідження. Наведені діагнози відповідають затвердженим класифікаціям, що зазначені в уніфікованих протоколах та стандартах надання медичної допомоги з відповідних захворювань, вказані критерії їхнього встановлення. Детально описані клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження, докладно і змістовно освітлені алгоритми лабораторно-діагностичного обстеження хворих. Дані пацієнтів представлені у таблицях у відсотках та абсолютних числах із статистичним порівнянням з даними здорових осіб. Докладно зазначені застосовані методи статистичного аналізу.

В розділі 3 дана оцінка носійства поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології. Виявлено, що рівень галектину-3 та МНП в плазмі крові у жінок без серцево-судинної патології достовірно не відрізнявся у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 ($p > 0,05$). Не виявлено статевих відмінностей в плазмовій концентрації галектину-3 у жінок та чоловіків віком 45-65 років, але вона була достовірно вища у осіб з ожирінням в порівнянні з особами з нормальною масою тіла. Структурно-функціональні показники міокарда ЛШ у осіб без серцево-судинної патології носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 знаходилися в межах загальновизнаних норм і достовірно не відрізнялися між собою. Виявлені кореляційні зв'язки плазмового рівня галектину-3 з рядом структурно-функціональних показників міокарда вказують на його чутливість як біомаркера змін у серцевому м'язі.

В розділі 4 дисертант продемонстрував, що у хворих на ГХ різних стадій виявлена залежність плазмової концентрації галектину-3 від поліморфізму кодуючого гена в локусі rs2274273. Автором встановлено, що для діагностики наявності ГЛШ, яка розвинулась на тлі ГХ, перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові становить $\geq 11,35$ нг/мл, а для діагностики ХСН, що розвинулась на тлі ГХ, перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові становить $\geq 17,95$ нг/мл. Встановлені межові рівні галектину-3, які можуть бути використані під час скринінгу дослідження населення для відбору осіб, яким в подальшому необхідно провести повне обстеження, в тому числі ехокардіографію. Дисертантом визначено, що у хворих на ГХ II достовірної відмінності в показниках галектину-3 в плазмі крові у жінок з різною масою тіла, як без урахування варіанту генотипу гена галектину-3 так і при носійстві різних його поліморфних варіантів, не виявлено.

В розділі 5 автором визначено, що у всіх жінок Подільського регіону України 45-65 років хворих на ГХ наявна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, переважно, концентричного типу. При цьому, патологічні зміни всіх структурно-функціональних показників лівого шлуночка більш виражені у носіїв алеля А гена LGALS3 rs 2274273, у порівнянні з гомозиготами алеля G.

Більшість хворих на ГХ II без ХСН, незалежно від поліморфізму гена галектину-3 (rs2274273), не мали діастолічної дисфункції, вона виявлена у 45,16 %. В той час як діастолічна дисфункція зареєстрована у всіх хворих на ГХ з ХСН.

Автором визначено, що асоціація генотипу гену галектину-3 з його концентрацією в плазмі крові є закономірною реакцією на підвищення експресії галектину-3 в міокарді, що, на нашу думку, пов'язано з інтерстиціальним фіброзом міокарда. Отримані автором дані відносно асоціативних змін структурно-функціональних показників міокарда і плазмових рівнів галектину-3 при ГХ стали передумовою їх застосування в прогнозуванні розвитку ГЛШ і виникнення ХСН на тлі ГХ.

У розділі 6 для визначення ролі спадковості, способу життя, показників біомаркерів в плазмі крові та гемодинамічних параметрів у розвитку ГЛШ та ХСН на тлі ГХ. дисертантом проведено статистичний аналіз із застосуванням множинного регресійного покрокового аналізу пропорційних ризиків. До спектру предикторів увійшли наступні показники, які умовно можна розділити на три підгрупи: перша – галектин-3 – біомаркер стану міокарда, друга – структурно-функціональні показники міокарда і третя – антропометричні та біосоціальні показники (вік, обтяжена спадковість по ГХ, наявність ожиріння, шкідливі звички).

На основі визначеного переліку предикторів за допомогою лінійного дискримінантного аналізу було створено математичну модель прогнозу наявності ГЛШ та ХСН. Виявлено, що більш тяжкий перебіг ГХ з розвитком більш вираженої ГЛШ, а в подальшому виникненням ХСН, асоціюється з носійством алеля А гена галектину-3 (rs2274273).

У розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувачем чітко проаналізовані отримані результати та обговорені на сучасному науковому рівні із порівнянням з даними вітчизняних та закордонних наукових досліджень. Звертає увагу високий рівень обґрунтувань наукових положень, сформульованих на основі результатів власного дослідження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів

Практичні рекомендації, що наведені у дисертаційній роботі, є корисними й значущими для сучасної кардіологічної й загальної медичної практики. З метою своєчасного виявлення ознак ГЛШ при ГХ та ХСН зі зниженою фракцією викиду ЛШ рекомендовано вимірювання плазмових рівнів галектину-3 у поєднанні з визначенням генотипу гена LGALS3 (rs2274273). Автором детально розроблені межові рівні галектину-3 у жінок з ГХ, що дасть можливість своєчасного виявлення змін міокарда, які формуються, та розвитку ХСН. Система класифікаційних порівнянь, що розроблена дисертантом, забезпечує об'єктивне прогнозування перебігу серцевої патології і диференційований підхід до лікувальних заходів.

9. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких 4 статті в провідних фахових журналах України, з них 1 – одноосібно; а також 4 публікації у вигляді тез, 2 з яких – у матеріалах міжнародних наукових конференцій та 2 – у матеріалах XXIV Національного конгресу кардіологів України, 2023.

Основні результати та положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях: обласна науково-практична конференція «ХІ Дністрянські терапевтичні читання. Сучасні досягнення терапії внутрішніх хвороб» (Могилів-Подільський, 2019); ХІІІ науково-практична конференція «Профілактична медицина: сучасні технології» (Вінниця 2020); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова (Полтава, 2023); XXIV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2023) та на засіданнях кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (Вінниця, 2019-2023).

10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Суттєвих зауважень до змісту дисертації немає. Дисертація написана українською мовою, відповідає науковому стилю викладу матеріалу.

Проте, слід зазначити наступне:

1. В матеріалах дисертації присутні деякі орфографічні та стилістичні помилки.
2. Доцільно було б в клінічній дисертаційній роботі навести ряд клінічних прикладів, що може значно покращити якість та наочність представленого матеріалу.

Однак зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи можна застосовувати Ваші дані відносно поліморфізму гена галектину-3 в інших регіонах країни?
2. Чи були в Вашому науковому дослідженні хворі на ІХС? Якщо так, чи відмічалась залежність біомаркерів, які Ви вивчали, від наявності ІХС?
3. Чи завжди концентрації галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) були односпрямованими при порівнянні різних груп досліджуваних?

11. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Наукове дослідження проведено з дотриманням усіх етичних норм і вимог, які висуваються до біомедичних досліджень. Всі учасниці були ознайомлені з метою та методами дослідження, після чого кожна жінка підписала інформовану згоду на участь в дослідженні та на обробку персональних даних. Перед початком дослідження розроблений автором протокол пройшов процедуру затвердження комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова та локальною етичною комісією КНП «ВОКМРЦВВРЗН ВОР». Усі учасники дослідження перед початком будь-яких процедур дослідження підписали Інформовану згоду про участь у науковому дослідженні та про обробку персональних даних, у відповідності до положень Конвенції Ради

Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Дисертаційна робота написана самостійно, базується на особистих дослідженнях здобувача, текст не містить елементів компіляції, фальсифікації, фабрикації, плагіату та запозичень.

ВИСНОВОК

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 закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують для внутрішньої медицини конкретне завдання, а саме – вдосконалення ранньої діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) і змін функції міокарда та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ, застосовуючи показники плазмового рівня галектину-3 при носійстві різних поліморфних варіантів кодуєчого гена LGALS-3 (rs2274273), дає можливість прогнозувати тяжкість перебігу даної патології хвороби та застосовувати диференційний підхід до проведення лікувально-профілактичних заходів.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій 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» відповідає вимогам, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 р. № 40 та Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор

Поліщук Тетяна Віталіївна, має необхідний рівень компетентностей та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:
завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини
Полтавського державного
медичного університету МОЗ України,
д.мед.н., професор

Ю.М. Казаков



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко