

## Рецензія

**рецензента, Лозинського Сергія Едуардовича, д.мед.н.,  
професора 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**

**Багрія Дмитра Анатолійовича**

**«Клінічний та діагностичний аспекти поліморфізму гена ST2  
та плазмової концентрації ST2 у чоловіків з гіпертонічною хворобою  
і хронічною серцевою недостатністю»,**

**подану до захисту у створену спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.081 згідно  
до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова № 130 від 1 вересня 2023 року на підставі  
рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 1 від 31 серпня 2023 року з  
правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації  
БАГРІЯ ДМИТРА АНАТОЛІЙОВИЧА на здобуття ступеня доктора  
філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222**

**1.Ступінь актуальності обраної теми.** За сучасними статистичними даними (2018-2023 рр.) артеріальна гіпертензія (АГ) займає одне з провідних місць серед неінфекційних хвороб людства та вже давно вийшла за межі виключно медичної проблеми, перетворившись на значний суспільний та економічний тягар. Її первинний варіант - гіпертонічна хвороба (ГХ) домінує у структурі причин інвалідності та смертності серед серцево-судинної патології. Старший вік, обтяжена спадковість, чоловіча стать, куріння, надлишкова маса тіла, атеросклероз, стрес, гіподинамія – ось неповний перелік основних факторів ризику розвитку ГХ, що визначають її мультифакторну природу. Із прогресуванням ГХ та розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН) формується один із найпоширеніших патологічних тандемів в практичній

кардіології. Пов'язані етіологічно та патогенетично, вони мають спільний шлях свого прогресування, що проявляється структурними, функціональними та гуморальними порушеннями. Як відомо, ремоделювання міокарда з формуванням гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) є чітким клінічним маркером прогресування ГХ і першим кроком до поглиблення патологічних процесів у серцево-судинній системі. Останніми роками для ранньої і скринінгової індикації зазначених вище процесів застосовують ряд біомаркерів, які віддзеркалюють структурні і функціональні зміни у роботі міокарда. Однак, як ГХ так і біомаркери знаходяться під певним генетичним контролем, що необхідно враховувати під час діагностичних заходів. На рівень артеріального тиску впливає значна кількість різних генів, в той час як плазмова концентрація біомаркера може залежати від поліморфізму обмеженої їх кількості. Ці твердження стосуються практично всіх визнаних біомаркерних продуктів, що потребує уточнень щодо методик їх застосувань. Зокрема, в попередніх дослідженнях по застосуванню в медичній практиці розчинного ST2 не враховувались етіологія, стать пацієнтів. А коливанню його плазмової концентрації при розвитку ГЛШ при ГХ, та при ХСН на тлі підвищеного АТ і успадкуванні поліморфних варіантів гена, що його кодує взагалі присвячено поодинокі дослідження в різних країнах та етнічних групах. Окрім того, відомо, що додатковим визначальним фактором у даних процесах може бути статевий диморфізм, адже в численних роботах вказується на важливість врахування статі при дослідженні біохімічних проявів успадкування поліморфізму одного і того ж гена у чоловіків та жінок.

Тому, дисертаційна робота Багрія Дмитра Анатолійовича **«Клінічний та діагностичний аспекти поліморфізму гена ST2 та плазмової концентрації ST2 у чоловіків з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю»** є науково і практично важливою, оскільки спрямована на вирішення актуальної задачі сучасної медицини – покращення діагностики процесів ремоделювання міокарда при ГХ та прогнозування його наслідків у вигляді ХСН із застосуванням визначення плазмових концентрацій sST2 та поліморфізму відповідального гена IL1RL1 (rs950880).

Це сприяє покращенню запровадження у медичну практику сучасної індивідуалізованої та скринінгової технології обстеження чоловіків мешканців Подільського регіону України з ГХ з виявленням у них ГЛШ та ХСН.

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

Робота в цілому подана у вигляді проаналізованих результатів закінченого наукового дослідження, присвяченого підвищенню ефективності діагностики ремоделювання і виявлення ГЛШ міокарда у чоловіків на тлі ГХ та у разі формування ХСН. Дисертація та опубліковані наукові роботи здобувача виконані на високому науковому рівні і базуються на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень (220 обстежених чоловіків 40-60 років, з яких 50 хворих на ГХ І ст. 50 чоловіків з ГХ Іст та 50 чоловіків з ГХ, що ускладнена ХСН ІАст (клас С). Автором підготовлено та опубліковано 4 наукових праці, що відповідають 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 від 12 січня 2022 р. №44: 1 теза у виданні, що індексується у міжнародній наукометричній базі даних, та 4 публікації у фахових виданнях України.

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

Наукова новизна результатів дослідження, полягає в тому, що вперше було проведено визначення поширеності сингл-нуклеотидного поліморфізму гена IL1RL1 (rs950880), який контролює експресію біомаркера sST2 серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України як без ознак серцево-судинної патології так і при ГХ з гіпертрофією міокарда та при розвитку на її тлі ХСН.

Дисертант дослідив асоціації між успадкованим поліморфним варіантом генотипу згаданого вище гена та плазмовим рівнем sST2 на різних етапах (дослідження носило поперечний характер) від перших ознак ремоделювання

міокарда аж до ГЛШ у хворих на ГХ. Перевагою проведеного дослідження стала можливість прогнозування розвитку ХСН.

Отримані результати, показали, що серед чоловіків обстеженої популяції утричі частіше фіксується носійство алелю С та варіантів СС і СА SNP гена IL1RL1 (rs950880), ніж варіант генотипу АА. При цьому з'ясовано, що у групі хворих на ГХ носіїв алелю С частіше зустрічаються пацієнти особи з обтяженою спадковістю.

Вперше визначено, що у чоловіків, хворих на ГХ, плазмова концентрація є вищою, ніж у групі контролю. При цьому у носіїв алелі С, хворих на ГХ вона вища ніж у гомозигот АА та не корелює з віком, ІМТ в обох групах. Це робить біомаркер sST2 досить точним та фенотипово незалежним, що може підкреслювати достатній універсалізм біомаркера.

Дисертант в повній мірі висвітлив отримані результати дослідження, висновки та практичні рекомендації в публікаціях.

**4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Методи дослідження, які автор використовував у роботі є сучасними та адекватними меті та поставленим завданням (ехокардіографія, лабораторні біохімічні, генетичні та імуноферментні дослідження). Обстежено достатню кількість осіб, що увійшли до контрольної та основних груп. Математична обробка отриманих результатів проведена із застосуванням передових методологій, включаючи кластерний аналіз та інші сучасні аналітичні заходи, що дозволило розробити алгоритм прогнозування формування ГЛШ при ГХ та розвитку ХСН.

**5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.** Дисертант оволодів методами дослідження, які було представлено у роботі, включаючи детальний аналіз результатів генотипування, та виконав усі поставлені завдання. Підбір осіб, що включались у обстежувані групи відповідав рекомендаціям

Всеукраїнської асоціації кардіологів, Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2021), Європейського товариства кардіологів(ESC) (2021). Для математичної обробки отриманих під час роботи даних автор творчо використав сучасні програмні продукти.

Таким чином, можна наголосити, що автор оволодів методологією наукової діяльності, що забезпечило високий рівень виконання дослідження.

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

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження базується на новітніх даних щодо асоціації плазмової концентрації sST2 у чоловіків з ГХ та ХСН та носійства окремих поліморфних варіантів кодуючого гена. Крім того показано чіткий додатковий зв'язок рівня sST2 та певних змін у структурі та функції міокарду.

Таке теоретичне підґрунтя дозволило автору сформулювати практичні рекомендації відносно прогнозування та діагностики ГЛШ при ГХ та розвитку ХСН.

Дисертаційна робота є фрагментом 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). Здобувач є співвиконавцем вказаної теми.

**7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.** Впровадження теоретичних висновків та практичних рекомендацій сприятиме вчасній діагностиці ГЛШ у хворих на ГХ та індивідуалізованому прогнозу у них розвитку ХСН як при планових обстеженнях так і при скринінгу відносно згаданих патологій при оглядах значних різних декретуємих груп чоловіків.

Результати дослідження впроваджено в роботу консультативного

диспансерного та терапевтичного відділень консультативного диспансерного та терапевтичного відділень НКП «Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення ВОР», Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології, Військово-медичного центру центрального регіону України, Лікувально-діагностичного центру ПМП «Центр-В, включено в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького Національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

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

Предсталений рукопис дисертації та тексти наукових публікацій перевірено за допомогою антиплагіатної інтернет-системи «StrikePlagiarism.com». Показано оригінальність тексту (на 95,65%, **не виявлено** плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності). Фіксувались нечисленні співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

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

Дисертація Багрія Дмитра Анатолійовича на тему: **«Клінічний та діагностичний аспекти поліморфізму гена ST2 та плазмової концентрації ST2 у чоловіків з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю»**, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», подана на правах рукопису, є закінченою науковою роботою, в якій наведені нові результати проведених особисто здобувачем досліджень, запровадження яких допоможе у вирішенні нагальної науково-практичної задачі сучасної кардіології відносно покращення прогнозування і ранньої персоналізованої діагностики ремоделювання у вигляді ГЛШ серця у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та при виникненні хронічної серцевої недостатності використовуючи показник плазмового рівня sST2 при носійстві поліморфних

варіантів кодуючого гена IL1RL1 (rs950880).

Отже результати проведеного дослідження мають суттєве значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують його проведення і свідчать про особисте виконання здобувачем. За основними змістовними ознаками та науковим і практичним наповненням, 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 наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а **Багрій Дмитро Анатолійович** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

д. мед. н., професор ЗВО

кафедри внутрішньої

медицини медичного

факультету №2

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Сергій ЛОЗИНСЬКИЙ