

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 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»,

поданої до захисту у створену для разового захисту 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 на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Проблема зростання поширеності серцево-судинної патології продовжує займати незмінну ключову позицію у переліку невирішених завдань організацій громадського здоров'я багатьох країн світу незалежно від їх розвиненості, національно-етнічного складу населення та фінансування охорони здоров'я.

Артеріальна гіпертензія, зокрема, гіпертонічна хвороба (ГХ), займає ведуче місце серед інших серцево-судинних захворювань по розповсюдженості та тяжкості наслідків і відповідно потребує ранньої та раціональної діагностики, оптимального динамічного менеджменту та безперервних подальших ґрунтовних досліджень.

Протягом багатьох років здійснюються повномасштабні дослідження направлені на пошук зв'язків між одонуклеотидними поліморфізмами (SNP), при яких відбувається заміна одного нуклеотида на інший в певному положенні, та хворобами людини, зокрема і з ГХ. За результатами масштабного дослідження, проведеного у 2011 році Міжнародним Консорціумом, було виявлено 29 SNP, що безпосередньо беруть участь в регуляції АТ. Згодом, чергове дослідження на європейцях виявило 107

локусів, відповідальних за регуляцію артеріального тиску (АТ).

Використання біомаркерної діагностики у зазначеній вище клінічній ситуації може здешевити скринінг осіб з ГХ та її ускладненнями. Як відомо на якість застосування біомаркерів можуть впливати маса тіла, стать, вік, та ряд інших обмежень. Ці твердження стосуються практично всіх визнаних біомаркерних продуктів, що потребує певних уточнень в методиках їх застосувань. Уточнення впливу спадкових факторів на плазмові концентрації відповідних маркуючих речовин може підвищити ефективність їх застосування. Зокрема, по відношенню до ST2 не враховувались етіологія, стать та можливий генетичний контроль плазмових концентрацій біомаркера як при діагностиці ГЛШ при ГХ, так і при заходах, щодо раннього виявлення хворих з ГХ, що ускладнилась ХСН. Згадані патологічні процеси можуть розвиватись задовго до маніфестації об'єктивних клінічних ознак.

Таким чином, 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 своєчасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення важливої задачі сучасної медицини – покращення діагностики процесів ремоделювання міокарда як важливої ланки прогресування гіпертонічної хвороби (ГХ) з розвитком хронічної серцевої недостатності на основі визначення плазмових концентрацій sST2 та поліморфізму гена, що його кодує IL1RL1 (rs950880).

Вказаний підхід дозволить запровадити у клінічну практику діагностичний алгоритм обстеження хворих для раннього виявлення ГЛШ та вчасної діагностики ХСН у чоловіків Подільського регіону України 40-60 років шляхом визначення плазмових концентрацій sST2 з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена IL1RL1 (rs950880) та використання індивідуалізованих, з урахуванням статі, порогових рівнів даного біомаркеру, особливо на первинному рівні надання медичної допомоги.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація подана як суцільне закінчене наукове дослідження, присвячене підвищенню ефективності діагностики ремоделювання міокарда у чоловіків на тлі ГХ та у разі формування ХСН. Дисертаційна робота та опубліковані наукові роботи здобувача виконані та підготовлені на високому науковому рівні і базуються на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень (220 обстежених чоловіків 40-60 років мешканців Подільського регіону, з яких 50 хворих на ГХ І ст. 50 чоловіків з ГХ II ст та 50 чоловіків з ГХ, що ускладнена ХСН II Аст (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 Scopus, та 4 публікації у фахових виданнях України.

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

Безумовно наукова новизна отриманих результатів здобувачем базується на тому, що вперше було проведеним дослідженням поширеності SNP поліморфізму гена IL1RL1 (rs950880), який контролює експресію біомаркера sST2 серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України. Досліджено асоціації носійства поліморфних варіантів гена IL1RL1 (rs950880) з плазмовим рівнем sST2 при різноманітних морфологічних та функціональних параметрах міокарду у пацієнтів з різними стадіями ГХ (від I до III – наявні ознаки ХСН). Здобувач показав, що як серед чоловіків без ознак серцево-судинних захворювань, так і при ГХ носії алелю С та варіантів СС і СА SNP гена IL1RL1 (rs950880) зустрічаються частіше, ніж гомозиготи

AA.

Автор звертає увагу на той факт, що більш високий у рівень sST2 в плазмі крові реєструється при ГХ, порівняно з особами, що увійшли в контрольну групу. При цьому, відсутня його кореляції з віком чи ІМТ, що може вказувати на універсальність біомаркера. Відзначено, також у чоловіків, гомозигот CC плазмове концентрацію sST2 вище, ніж гомозигот AA. В цілому, плазмовий рівень sST2 при ГХ вищий у всіх носіїв алелі С.

В опублікованих наукових працях здобувача повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які впливають із них.

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

Основні методи дослідження, які автор використовував у роботі, базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Результати дослідження отримані через обстеження достатньої кількості хворих на ГХ та ХСН та достатньої по об'єму групи контролю із застосуванням методів обстеження, які рекомендовані до використання міжнародними нормативними документами (загально клінічні методи, ЕКГ, ехокардіографія, лабораторні біохімічні та імуноферментні дослідження). Математично - статистичний аналіз отриманих даних проведений коректно та дозволяє використовувати результати дослідження у подальшому обговоренні. Висновки, наукові положення та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

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

Для виконання поставленого завдання, дисертантом було

використано сучасні методи дослідження функціональних, структурних та гуморальних показників стану серцево-судинної системи. Методи досліджень, які були використані в науковій роботі, відповідають сучасним вимогам до наукових досліджень по вивченню ГХ та ХСН, які задекларовані в офіційних положеннях та рекомендаціях Асоціації кардіологів України, Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2021) та рекомендаціях з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ESC) (2021). Дисертант самостійно оволодів усіма методами дослідження на високому рівні. У відповідності до завдань дослідження було проведено загально-клінічне обстеження усіх пацієнтів, ретельне вивчення медичної документації, здійснено лабораторне обстеження, що включало загально-клінічні, біохімічні та імуноферментні дослідження, цитогенетичне дослідження з метою визначення носійства поліморфних варіантів гена IL1RL1, проведено також оцінку стану серцево-судинної системи шляхом вимірювання офісного АТ, аналізу ЕКГ та ЕхоКГ. Математично-статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно із застосуванням сучасних засобів та методик, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Автор відмінно виконав аналіз даних вітчизняних та іноземних джерел літератури по темі дослідження та провів порівняння отриманих власних даних із результатами раніше опублікованих досліджень, зробив коректні висновки.

Таким чином, варто відмітити високий рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів, які були отримані в дослідженні полягає в тому, що за його результатами розширено можливості застосування плазмового рівня sST2 щодо ранньої діагностики та

прогнозування виникнення гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у чоловіків з ГХ та розвитку у них хронічної серцевої недостатності.

Визначено діагностичну роль у цих патологічних процесах sST2 та носійства поліморфних варіантів відповідного кодуючого гена IL1RL1 при індивідуальних особливостях центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Вагоме практичне значення одержаних результатів відзначає той факт, що визначення носійства окремих варіантів гена IL1RL1(rs950880) та відповідних плазмових рівнів sST2 дозволяє більш точно прогнозувати у чоловіків з ГХ розвиток гіпертрофії ЛШ та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

За результатами дослідження було запропоновано межові рівні плазмової концентрації циркулюючого sST2, які можна використати при скринінгових обстеженнях для виявлення згаданих вище груп пацієнтів. При утрудненні діагностики розвитку ХСН у чоловіків з ГХ пропонується використовувати розраховані статевобумовлені межові плазмові рівні sST2.

Заслугує на увагу і запропонована дисертантом 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.

Наукова 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). Автор є співвиконавцем вказаної теми.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Представлені результати наукової роботи будуть сприяти вдосконаленню раннього персоніфікованого прогнозу та діагностики структурно-функціональних змін у міокарді чоловіків при розвитку ГХ та ХСН. Дисертант рекомендує впровадити в рутинну роботу лікарів загальної практики та лікарів-кардіологів використання розрахованих статевобумовлених межових плазмових рівнів sST2 для загальної популяції та у носіїв поліморфних варіантів гена IL1RL1 (rs950880).

Обґрунтовано впровадження в клінічну практику визначення у чоловіків з ГХ у віковій групі 40-60 років мешканців Подільського регіону досліджувати наявність варіанту SNP rs950880 гена IL1RL1, адже носійство алелю С пов'язане з вищими ризиком формування гіпертрофії ЛШ та частотою зниженою фракції викиду ЛШ у разі формування ХСН.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику 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». Дані напрацювання інтегровані 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.

Згідно з отриманими результатами перевірки поданих автором дисертаційної роботи та наукових публікацій антиплагіатною інтернет-системою «StrikePlagiarism.com» встановлено, що текст є оригінальним на 95,65%, **не виявлено** плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування

даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності, наявні окремі співпадиння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

ВИСНОВОК

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 у вигляді спеціально підготовленої наукової праці на правах рукопису, є закінченою науковою роботою, в якій наведені нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень практична реалізація яких сприяє вирішенню актуальної науково-практичної задачі сучасної кардіологічної науки, яка полягає у покращенні прогнозування і ранньої діагностики структурно-функціональних змін у міокарді чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та при розвитку хронічної серцевої недостатності на основі визначення плазмових концентрацій sST2 з урахуванням носійства поліморфних варіантів відповідного гена, що його кодує.

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають суттєве значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення дослідження, свідчать про особисте виконання його здобувачем. 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».

Отже, **Багрій Дмитро Анатолійович** 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