

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Хухліної Оксани Святославівни, доктора медичних наук, професорки, завідувачки кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету на дисертаційну роботу аспіранта кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова

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 подана 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 **Багрія Дмитра Анатолійовича** на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

СТУПІНЬ АКТУАЛЬНОСТІ ОБРАНОЇ ТЕМИ

Артеріальна гіпертензія (АГ) була однією з найбільш досліджуваних медичних проблем минулого століття і залишається, за рахунок значного негативного впливу на рівень серцево-судинного ризику та смертність, актуальною для наукового пошуку у цьому. Згідно останніх публікацій при офісній реєстрації підвищення систолічного артеріального тиску лише на 20 мм рт ст, або діастолічного на 10 мм рт ст може супроводжуватись подвоюванням ризику фатальної ІХС чи мозкового інсульту.

Неконтрольованість підвищення АТ підвищує серцево-судинний ризик в чотири рази. Останні оцінки припускають, що кількість пацієнтів з артеріальною гіпертензією може збільшитися на 15-20% і досягти близько 1,5 мільярда до 2025 року.

Одним із основних ускладнень артеріальної гіпертензії є хронічна серцева недостатність (ХСН). Якщо наслідком постійно високого тиску є розвиток гіпертрофії лівого шлуночка серця (ГЛШ), то, ймовірність виникнення ХСН в середньому на 50%. Ось чому, в останні роки медичною спільнотою приділяється активна увага пошуку можливостей ранньої, в тому числі при скринінгу, діагностики та прогнозування при АГ і зокрема при гіпертонічній хворобі (ГХ) ремоделювання міокарду з розвитком ГЛШ та ХСН. Золотим стандартом у цьому відношенні залишається ЕХОКГ, однак таке дослідження є достатньо довготривалим і дороговартісним. Ось чому, триває пошук ефективних у інформаційному відношенні біомаркерів для швидкої діагностики патологічних змін у серці, які призводять ХСН. До біомаркера існують певні вимоги: він повинен бути високочутливим, специфічним, економічно вигідним, доступним, якісним. Вище перерахованим критеріям відповідає біомаркер стимулюючий фактор розвитку з групи інтерлейкінів - ST2 у вигляді *циркулюючої (розчинної) форми - sST2*, що довів свою ефективність в маркуванні структурно-функціональних змін у стані міокарду при ХСН.

В основі розвитку ГЛШ при ГХ лежить взаємодія генетичного підґрунтя та впливаючих факторів. sST2 відбиває поперед за все процеси фіброзування та відповідного ремоделювання міокарда, що показано у цілому ряді досліджень. Зокрема плазмова концентрація sST2 визначалась у майже 3, тис. учасників Фремінгемського дослідження, встановили його асоціацію з наявністю цукрового діабету та артеріальної гіпертензії. Інші науковці показали, що при ГХ високий плазмовий рівень біомаркера рівень може вказувати на несприятливий перебіг захворювання з розвитком ГЛШ, а в подальшому ХСН. Однак слід зауважити, що в більшості досліджень обстежувались змішані у статевому відношенні групи з різними коморбідними захворюваннями та без

врахування генних поліморфізмів, як фактора, що може впливати на експресію біомаркера та на концентрацію в плазмі крові його розчинної форми при різних патологічних станах. Одним із таких є поліморфізм кодуючого гена IL1RL1 (rs950880). Як відомо, останнім часом багато уваги приділяється вивченню статевих особливостей в маніфестації фенотипових проявів генного поліморфізму, адже багаточисельні згадування можливої різниці в плазмових рівнях біомаркерів між чоловіками та жінками.

Саме тому, дисертаційна робота 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»** є актуальною та необхідною для сучасної кардіологічної науки і врахування її результатів буде сприяти вирішенню однієї із провідних задач сучасної медицини – покращенню діагностики та прогнозування ГЛШ міокарда при ГХ та наступного розвитку хронічної серцевої недостатності.

ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Дисертаційна робота **Багрія Дмитра Анатолійовича** є завершеним науковим дослідженням, яке виконано на високому рівні, та має велике значення у розвитку уявлень відносно формування ГЛШ при ГХ, та в практичній площині у прогнозуванні та ранній діагностиці ХСН на тлі згаданої вище хвороби. Результати дослідження висвітлено 8 публікаціях: 1 стаття у виданні, що індексується у міжнародній наукометричній базі даних Scopus, та 3 публікації у фахових виданнях України і 3 тезах наукових конференцій. Матеріали дисертації доповідались в рамках конгресу кардіологів України (2019). Усі публікації здобувача виконані на високому науковому рівні та 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.

**НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ
ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В
ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ**

Наукова новизна результатів, полягає в цілому ряді генотипових, фенотипових та патогенетичних феноменів які було описано вперше, або було доповнено відповідні наукові дані. Зокрема, вперше серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України проведене дослідження поширеності поліморфізму гена IL1RL1 (rs950880), який приймає участь в регуляції експресії sST2. Простежено асоціації плазмового рівня біомаркера при носійстві поліморфних варіантів кодуючого гена і структурно-функціональних показників у осіб без ознак серцево-синної патології, на етапі розвитку ремоделювання міокарда, формування ГЛШ та виникнення ХСН у чоловіків, хворих на ГХ. Автором акцентовано увагу на тому, що серед представників усіх досліджених груп носії алелю С та варіантів СС і СА SNP гена IL1RL1 (rs950880) зустрічаються утричі частіше, ніж гомозиготи АА. При ГХ серед носіїв алелю С частіше зустрічаються чоловіки з обтяженою щодо АГ спадковістю.

Доповнено наукові дані відносно плазмової концентрацію sST2 при серцево-судинній патології, зокрема показано, що при ГХ вона вища ніж у групі і суттєво не змінюється з віком та у осіб з різним ІМТ. При цьому у гомозигот СС плазмова концентрацію sST2 вище, ніж гомозигот АА. У чоловіків, хворих на ГХ різної тяжкості плазмова концентрація sST2 більша у всіх носіїв алелі С.

Проведений кластерний аналіз отриманих результатів дозволив дисертанту описати у чоловіків з ГХ «несприятливий фенотип» захворювання з точки зору успадкування поліморфних варіантів гена IL1RL1 (rs 950880). Він найчастіше зустрічається серед носіїв алелю С. Розвиток такого фенотипу

проявляється гіршими, у прогностичному плані, показниками системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у вигляді більшої частоти зустрічаємості ексцентричного варіанту ГЛШ та ХСН зі зниженою систолічною функцією ЛШ.

В наукових публікаціях здобувачем повністю викладені результати дисертаційного дослідження та наукові положення, висновки і практичні рекомендації.

НАУКОВА ОБГРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Обстежено адекватну завданням кількість чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України. Вони були віднесені до чітко описаних клінічних груп дослідження і обстежені із застосуванням всіх запланованих методик.

Проведено сучасний статистичний аналіз отриманих даних, що дозволило обґрунтовано їх інтерпретувати при написанні роботи та наукових публікацій. Зробити відповідні висновки та запропонувати практичні рекомендації опираючись на власні дані.

РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Дисертант ефективно проаналізував доступні вітчизняні та іноземні літературні джерела по аналогічних темах дослідження

Методи дослідження, які були застосовані при виконанні дисертації дозволили здобувачу повністю висвітлити поставлені завдання і досягти відповіді на мету роботи. Слід відзначити, що види обстеження пацієнтів відповідають всім сучасним національним та міжнародним рекомендаціям до наукових досліджень ГХ та ХСН (2016-2021 рр.). Дисертант оволодів аналізом результатів методів дослідження, що відбилося у написанні тексту дисертації, порівнянні результатів власного дослідження з даними інших науковців. Добрим

підрунтям стала методологія статистичної обробка первинних даних. Все це свідчить про оволодіння дисертантом методології наукової діяльності.

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Теоретичне значення отриманих в представленій роботі результатів дозволяє розширити інформаційне поле застосування показників плазмової концентрації sST2 щодо ранньої діагностики та прогнозування захворювань серцево-судинної системи у носіїв поліморфних варіантів гена IL1RL1(rs950880) при умовах формування гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та наступного розвитку хронічної серцевої недостатності.

Практичне значення одержаних результатів полягає в чітких рекомендаціях щодо застосування визначених порогових плазмових рівнів sST2 в додатковій діагностиці ГЛШ та ХСН у чоловіків, хворих на ГХ, включаючи пацієнтів зі зниженою ФВ.

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.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ

Дисертаційна робота має стандартну структуру, викладена грамотною українською мовою з цілком логічним використанням наукової термінології і лексики.

Дисертація представлена на 152 сторінках машинописного тексту (обсяг залікового тексту становить 126 сторінок) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених осіб та опису основних методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій,

переліку використаних літературних джерел, що включає **176** найменувань (з них латиницею **152**, кирилицею 24), додатків. Робота ілюстрована **40** таблицями та **17** рисунками.

При розгляді змісту основних розділів дисертації, варто зазначити наступне.

Анотація написана згідно вимог, відповідає матеріалу дисертаційної роботи, стисло і конкретно відображає основні результати, містить положення наукової новизни та практичної цінності роботи.

У *вступі* автор висвітлює актуальність проблеми, що вивчається, подає переконливе обґрунтування важливості проведення дослідження, зазначає зв'язок з науковими роботами, планами та темами. Ґрунтовно описує мету роботи та визначає перелік завдань щодо її досягнення, дає характеристику об'єкту та предмету дослідження, чітко викладає наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, вказує особистий внесок, дані щодо апробації результатів та їх впровадження, наводить перелік публікацій.

У **першому розділі, присвяченому огляду та аналізу літературних джерел** здобувачем проведений глибокий аналіз даних сучасної літератури. При відборі літературних джерел дисертант зосереджує свою увагу на інформації відносно сучасного біомаркера - циркулюючого ST2. Детально та критично її аналізує, що засвідчує добру наукову підготовку здобувача. Висновки проведеного аналізу дозволили автору аргументувати доцільність дослідження та його важливість для щоденної практичної медичної практики.

У **2 розділі «Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження»** автор приводить дизайн дослідження, детально описує групи чоловіків що досліджувались з даними лабораторних та інструментальних методик. Здобувачем наведено критерії відбору осіб для включення і виключення у дослідження, описані лабораторні, інструментальні та генетичні методи обстеження. Засвідчена відповідність проведеного дослідження основним біоетичним та правовим нормам згідно чинних нормативних документів та законів України. Комітетом з біоетики ВНМУ

ім. М. І. Пирогова встановлено (протокол № 9 від 2. 11. 2017 р. та протокол № 4 від 18. 05. 2023 р.), що проведені дослідження не суперечать основним положенням Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації, відповідним положенням ВООЗ та законам України. Усі обстеження проведені на основі принципу інформованої згоди.

Для математичної обробки результатів застосовані сучасні методології варіаційного та кластерного статистичного аналізу, що робить сформульовані висновки та практичні рекомендації аргументованими та об'єктивними.

У розділі 3 « Плазмовий рівень sST2 та поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 у чоловіків без серцево-судинних захворювань, мешканців Вінницької області» здобувач визначає частоту різних поліморфних варіантів зазначеного гена, асоційовані з ними рівні концентрації sST2 в плазмі крові та показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Під час аналізу отриманих результатів генетичного дослідження щодо носійства того чи іншого поліморфного варіанта гена IL1RL1 (rs950880) встановлено, що у групі серед чоловіків 40-60 років Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології переважаючим є носійство генотипу CC та алелі C. Встановлено, що показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у носіїв різних генотипів дослідженого гену знаходяться в межах загально визнаних вікових норм та, загалом, практично не відрізняються. Однак, плазмовий рівень sST2 у носіїв алелі C вищим в порівнянні з аналогічним показником у гомозигот AA.

У розділі 4. « Структурно-функціональний стан серця та рівень sST2 у чоловіків з есенціальною гіпертензією різної тяжкості» автором висвітлено факти відносно того, що в подільській популяції чоловіків 40-60 віку переважає частка осіб із генотипом CC та успадкуванням поліморфної алелі C гена IL1RL1. При цьому, найвища плазмозна концентрація sST2 визначається у чоловіків з ГХ, що ускладнена ХСН, носіїв алелі C.

Для скринінгової персоніфікованої діагностики структурно-функціональних змін міокарда при ГХ та ХСН у чоловіків 40-60 років, а також

для відбору із великого масиву людей осіб, що потребують поглибленого обстеження, був розрахований пороговий рівень sST2, що виводить діагностичні можливості застосування даного маркера на новий щабель і, без сумніву, заслуговує на широке використання в прикладній медицині.

У 5 розділі *«Поширеність та фенотипова реалізація синглонуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 серед мешканців Вінницької області»* показано, що у чоловіків Подільського регіону України 40-60 років, хворих на ГХ II та III ст., ремоделювання міокарду переважно представлено у вигляді концентричної гіпертрофії. Однак визначено що зміни морфо-функціональних показників міокарда ЛШ у чоловіків з ГХ та ХСН, в порівнянні з обстеженими із ГХ II ст., свідчать про поглиблення у них процесів ремоделювання міокарда шлуночків. Окрім того, у даній когорті було відзначено переважання порушення діастолічної функції у вигляді сповільненої релаксації. Приналежність до групи носіїв алелі С супроводжувалось реєстрацією нижчих показників ФВ ЛШ та більш виразними негативними параметрами стану міокарда.

У 6 розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* наведені результати статистичного аналізу методом рангової кореляції Спірмена. Виявлені кореляційні зв'язки підтверджують здатність відповідних плазмових рівнів sST2 відбивати динаміку показників структури і функції міокарда при ГХ та ХСН.

Критично проаналізовано кореляційні показники з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *IL1RL1*, що дозволило автору висловити припущення, що при діагностиці ХСН носійство алелі С може бути вагомим чинником ремоделювання міокарда і коливання порогового плазмового рівня sST2.

Дані відносно асоціації плазмових рівнів sST2 із показниками структурної перебудови міокарда доводять його певну цінність як альтернативного або додаткового маркера змін у серці при неможливості використати інші діагностичні методи.

Розрахунок відносних ризиків встановив, що в популяції чоловіків 40-60 років без ознак ураження серцево-судинної системи обтяжений спадковий анамнез, недостатня кількість фізичної активності, плазмовий рівень sST2 складають предикторну групу показників відносно розвитку ГХ з ГЛШ.

Застосовуючи лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру, на основі визначеного переліку предикторів було створено математичну модель прогнозу розвитку ХСН на тлі ГХ у вигляді системи класифікаційних рівнянь при носійстві поліморфних варіантів гена *IL1RL1* (*rs950880*).

Поєднання показників плазмового рівня sST2, ступеню АГ, тривалості ГХ дозволило виокремити 2 фенотипові портрети чоловіків Подільського регіону 40-60 років з ГХ, що за якісним складом співпадають із основними клінічними підгрупами пацієнтів, включених до даного дослідження.

Висновки і практичні рекомендації дисертації органічно впливають з матеріалів наукового дослідження змістовно відображають його результати, є цілком логічними, носять чітко виражений інформативний характер, привертають на себе увагу вагомою науковою новизною та практичною значущістю для сучасної кардіологічної і загальномедичної практики.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Представлені результати будуть сприяти вдосконаленню раннього персоналізованого прогнозу та діагностиці структурно-функціональних змін у міокарді чоловіків при розвитку ГХ та ХСН. Автор рекомендує впровадити в щоденну роботу лікарів загальної практики та лікарів-кардіологів використання розрахованих статевобумовлених межових плазмових рівнів sST2 в якості додаткового діагностичного чинника у чоловіків, хворих на ГХ і ХСН.

Обґрунтовано впровадження в клінічну практику визначення у чоловіків з ГХ у віковій групі 40-60 років дослідження носійства варіанту SNP rs950880 гена *IL1RL1*, адже наявність алелю С пов'язано з вищим ризиком формування гіпертрофії ЛШ та зниженою фракцією 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 використовуються в навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

Суттєвих зауважень до змісту дисертації немає. Дисертація написана науковою українською мовою. Втім, у тексті зустрічаються поодинокі друкарські описки, деякі граматичні помилки, стилістичні неточності.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. На Вашу думку чи можна застосувати дані відносно поліморфізму гена IL1RL1 в інших регіонах України?

2. Як на Вашу думку чому рівень біомаркеру вищий при алелі С та зниженій ФВ ЛШ?

ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

Згідно з результатами перевірки поданих автором дисертаційної роботи та публікацій антиплагіатною інтернет-системою «StrikePlagiarism.com» встановлено, що текст є оригінальним на 95,65%, при цьому *не виявлено* плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності. Відзначено окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноновживаними фразами.

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 науково обгрунтовані дані, що мають актуальне теоретичне та практичне значення і сприяють вирішенню задачі сучасної кардіологічної науки, яка полягає у покращенні прогнозування і ранньої діагностики структурно-функціональних змін у міокарді чоловіків мешканців Подільського регіону України, хворих на гіпертонічну хворобу і при її ускладненні хронічною серцевою недостатністю за допомогою визначення кардіогемодинамічних показників і асоційованих з ними плазмових концентрацій sST2 з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *IL1RL1 (rs950880)*.

Представлена робота за актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною та обгрунтуванням висновків і практичних рекомендацій в повній мірі відповідає вимогам до оформлення дисертацій згідно **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».

Офіційний опонент –

завідувачка кафедри внутрішньої медицини,

клінічної фармакології

та професійних хвороб БДМУ

професорка, д.мед.н.

Оксана ХУХЛІНА

