

ВІДГУК

офіційного опонента, професорки ЗВО кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету, доктора медичних наук, доцента Чекаліної Наталії Ігорівни 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 разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.081 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова 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. Ступінь актуальності обраної теми.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. АГ посідає перше місце у світі за зменшенням тривалості життя та зростанням інвалідності. Поширеність АГ у світі становить 31 %, що складає 1,4 мільярда дорослого населення, а щорічна смертність сягає більш, ніж 10 мільйонів осіб. Підвищений артеріальний тиск є найбільшим фактором ризику серцевих, цереброваскулярних захворювань, ураження нирок та периферичних артерій. Приріст систолічного артеріального тиску на 20 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску на 10 мм рт. ст. призводить до подвоєння ризику фатальних серцево-судинних подій. Найбільш тяжким наслідком АГ є ураження органів-мішеней. Тож, пошук діагностичних та прогностичних маркерів, які б визначали ступінь кардіоваскулярного ризику, є актуальним напрямком наукових досліджень.

Останнім часом у якості біомаркера, що асоціюється з пошкодженням міокарда, вивчається новий розчинний пептид - рецептор до інтерлейкінів –

стимулюючий фактор росту sST2. Визначено його діагностичну чутливість щодо серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Проте недостатньо даних щодо рівнів sST2 при АГ, зокрема, есенціальній гіпертензії (ЕГ) різних ступенів тяжкості та при різних типах порушення геометрії міокарда лівого шлуночка.

Формування різних фенотипів АГ в умовах зовнішніх та внутрішніх факторів впливу може базуватися, також, на особливостях поліморфізму генів, відповідальних за продукцію молекулярних компонентів тих чи інших задіяних патогенетичних процесів. Відомо, що носійство певних алелів відповідних генів може асоціюватися з характером клінічного перебігу захворювання та мати прогностичне значення. Вивчення поліморфізму гену, відповідального за синтез sST2, може висвітлити важливі аспекти патогенезу ЕГ, характеру органних ускладнень та критерії застосування sST2 у якості біомаркера щодо зазначених станів.

Тож, дослідження діагностичних та прогностичних аспектів стимулюючого фактору росту sST2, з урахуванням поліморфізму його гена, при ЕГ різної тяжкості та хронічній серцевій недостатності є актуальним та доцільним, й робить вагомий внесок у вирішення важливої наукової, медичної й соціальної проблеми.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому та методологічному рівні, є складовою науково-дослідної роботи «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби» (номер держреєстрації 0116U005376). Сформульовано мету дослідження, поставлені завдання відповідають визначеній меті. Використані сучасні методи дослідження – молекулярно-генетичні, імунологічні, інструментальні, які забезпечують досягнення наукових цілей. Змістовно й докладно представлена

клінічна характеристика досліджуваних хворих, зазначені критерії включення та не включення до дослідження, його предмет та об'єкт. Проведено порівняння отриманих даних з такими у контрольній групі. 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

Автором вперше проведене комплексне дослідження з вивченням поширеності синглюклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України. Визначено фенотипи ЕГ різної тяжкості за змінами плазмового рівня sST2 та варіантів ремоделювання серця.

Визначено носійство алелів SNP rs950880 гена IL1RL1 у мешканців Вінницької області, виявлено домінування алелю С в даній популяції, як у здорових, так і у хворих на ЕГ, що не асоціюється з розвитком ЕГ чи з тяжкістю захворювання, проте пов'язано з більшою частотою обтяженої спадковості щодо кардіоваскулярної патології у хворих на ЕГ.

Автором доповнено дані щодо плазмової концентрації sST2 у хворих з ЕГ, що підвищений при різних ступенях її тяжкості, та не корелює з віком чи особливостями конституції. Автор вперше визначив, вищі рівні концентрації sST2 у плазмі крові у гомо- та гетерозигот з алелем С в усіх досліджуваних осіб.

Шляхом проведеного автором кореляційного аналізу визначено, що

більш високий рівня sST2 у хворих з ЕГ спостерігається при гіпертрофії лівого шлуночку або у разі розвитку хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду ЛШ, та може модифікуватися станом функції нирок.

Автором встановлено, що у чоловіків з ЕГ носійство алелю С SNP rs950880 гена IL1RL1 є достовірним фактором ризику формування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та частіше зустрічається при зниженій фракції його викиду. За допомогою аналізу поліморфізму гена IL1RL1 автор визначив «несприятливий фенотип» ЕГ.

Наукові результати дисертаційної роботи представлені у 7 статтях, серед яких 4 – у фахових журналах, рекомендованих ДАК України, 2 – у закордонних виданнях. 3 тез доповідей опубліковано в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій.

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

До дослідження залучено відповідну кількість чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України, цілком достатню для виконання поставленого завдання. 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 сучасних, 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. Вищезазначене підтверджує оволодіння дисертантом методологією наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота має суттєве теоретичне і практичне значення. На основі проведених досліджень, автором обґрунтовано доцільність визначення поліморфізму гена IL1RL1 та плазмових рівнів sST2 для прогнозування перебігу ЕГ у чоловіків, розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, формування хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Запропоновано проведення скринінгу гіпертрофії лівого шлуночка у гіпертензивних хворих за розрахованим автором межовим рівнем плазмового sST2, з його корекцією у гомозигот AA SNP rs950880 гена IL1RL1.

На основі отриманих даних, запропоновано алгоритм визначення хворих з потенційно «несприятливим фенотипом» серед пацієнтів з ЕГ на первинній ланці або при масовому скринінгу, які можуть потребувати першочергового обстеження незалежно від тяжкості захворювання. дозволяє розширити інформаційне поле застосування показників.

Таким чином, результати дисертаційного дослідження роблять вагомий внесок до вирішення проблеми вдосконалення стратегій ефективного менеджменту пацієнтів з ЕГ.

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 157 сторінках машинописного тексту (з них – 125 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, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, що включає 176 найменувань (з них латиницею 153, кирилицею 23), двох додатків. Робота ілюстрована 42 таблицями та 18 рисунками.

У розділі «Огляд літератури» представлені сучасні наукові дані стосовно пріоритетних напрямків дисертаційного дослідження. Базуючись сучасних на наукових даних, автор наводить епідеміологічні дані АГ, зосереджує увагу на органних ускладненнях цього захворювання, наводить глибоку наукову базу даних про стимулюючий фактору росту sST2, розкриває потенціал sST2 як біомаркера у діагностиці кардіальної патології, зазначає його встановлені діагностичні можливості та підкреслює відкриті питання, що потребують додаткового вивчення. Автор обґрунтовує доцільність дослідження sST2 з урахуванням генетичної складової, перспективність вивчення поліморфізму гену, що кодує даний пептид з метою пошуку діагностичних та прогностичних маркерів при ЕГ у сполученні з хронічною серцевою недостатністю та гіпертрофією лівого шлуночка..

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

Розділ 3 присвячено вивченню плазмового рівня sST2 та поширеності SNP rs950880 гена IL1RL1 серед чоловіків, мешканців Вінницької області, які не мають черево судинних захворювань. Наведено дані дослідження центральної гемодинаміки, добового артеріального тиску, плазмовий рівень sST2 у даної групи хворих, проведено пошук кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками. Визначено поширеність SNP rs950880 гена IL1RL1 серед здорових чоловіків, мешканців Вінницької області, визначено домінування алелю С у досліджуваній популяції. Отримані дані показово представлені у вигляді таблиць, графіків та діаграм.

У розділі 4 автор представив результати дослідження структурно-функціонального стану серця та рівень sST2 у чоловіків, мешканців Вінницької області, з есенціальною гіпертензією. Наведені результати ретельного клінічного обстеження хворих, дані, що характеризують системну гемодинаміку, структурно-функціональний стан серця, в залежності від ступеню тяжкості ЕГ. Визначено типи геометрії лівого шлуночку при його гіпертрофії, зазначено превалювання того чи іншого типу у хворих з різними ступенями тяжкості ЕГ. Визначено ступінь порушення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночку та відповідність підгрупам хворих на ЕГ за ступенями тяжкості. Визначено плазмові рівні sST2 у підгрупах хворих на ЕГ, визначено залежність рівня sST2 від ступеня порушення систолічної, діастолічної функції та геометрії лівого шлуночка. Для аналізу даних

застосовано логлінейний аналіз та аналіз ROC кривих. Візуалізація даних достатньо наведена у вигляді графіків та діаграм.

Розділ 5 містить результати дослідження поширеності сингленуклеотидного поліморфізму rs950880 гена IL1RL1 серед мешканців Вінницької області та визначення фенотипів ЕГ на його основі. Зазначено домінування алелю С, як і серед здорових представників досліджуваної популяції, як гомо- так і гетерозигот. Визначено найвищий рівень плазмового sST2 осіб, СС гомозигот, й статистично більші значення цього показнику у осіб з порушеною систолічною функцією лівого шлуночку. Розраховані чутливість і специфічність біомаркеру sST2 для скринінгу на предмет гіпертрофії міокарда лівого шлуночку у хворих з ЕГ та хронічною серцевою недостатністю, з корекцією межових рівнів цього показнику, залежно від фенотипу поліморфізму гену, що його кодує. Результати докладно показово відображені у таблицях, графіках та діаграмах

Розділ 6 містить аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження Отримані дані співвіднесені з результатами інших дослідників, наведені твердження, які лягли в основу висновків, зроблених автором. Розділ викладений змістовно, послідовно й логічно відображає опрацювання отриманих наукових результатів.

Висновки та практичні рекомендації дисертації органічно походять з матеріалів наукового дослідження, змістовно відображають його результати, є логічними, лаконічними й інформативними, підкреслюють новизну і значущість проведеного наукового дослідження.

Дисертаційна робота є ґрунтовним й завершеним науковим дослідженням.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Практичні рекомендації, наведені у дисертаційній роботі, є корисними й значущими для сучасної кардіологічної й загальної медичної практики.

Запропоновано визначати плазмову концентрацію sST2 як цінний діагностичний та прогностичний маркер для популяційних прескринінгових досліджень гіпертрофії міокарда у гіпертензивних хворих. Рекомендовано визначення поліморфізму гена IL1RL1 у чоловіків для виявлення потенційно «несприятливого фенотипу» есенціальної гіпертензії з метою першочергового обстеження та математичну модель для ефективного визначення фенотипу гіпертензії, що має значущий практичний вихід.

9. 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, у тексті зустрічаються поодинокі граматичні й стилістичні помилки.

Проте, слід зазначити наступне.

1. Базуючись на сучасній класифікації порушення систолічної функції лівого шлуночка, є доцільним зазначити, кількість осіб з ЕГ у групах з помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (>40 та <50%).
2. На стовпчикових діаграмах слід наводити позначки похибок, якщо дані наводяться у абсолютних числах.

Втім, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації та її вагомого наукового внеску до теоретичної та практичної медицини.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. На сьогодні немає консенсусу щодо межових рівнів sST2. За результатами проведеного Вами дослідження визначено, що рівень sST2 у плазмі крові чоловіків з есенціальною гіпертензією становив $25,47 \pm 0,78$ нг/мл. На чому, у такому разі, базується запропоноване Вами межове значення рівню sST2 саме 25 нг/мл.?
2. На чому, на Ваш погляд, можуть ґрунтуватися гендерні відмінності біомаркера sST2 при серцево-судинній патології?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Наукове дослідження проведено з дотриманням усіх етичних норм і вимог, які висуваються до біомедичних досліджень. Перед початком дослідження розроблений автором протокол пройшов процедуру затвердження локальною етичною комісією Вінницького обласного клінічного диспансеру радіаційного захисту населення. 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. Унікальність тексту, згідно з результатом перевірки за допомогою академічної антиплагіатної системи, складає 95 %.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

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 закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що розв'язують конкретне завдання для внутрішньої медицини, а саме – вдосконалення прогнозування, виявлення ураження міокарда лівого шлуночка та розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії у чоловіків, застосовуючи визначення рівня стимулюючого фактору росту sST2, з урахуванням поліморфізму гена, що його кодує.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій 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» 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 Багрій Дмитро Анатолійович має необхідний рівень компетентностей та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент –

**доктор медичних наук, доцент,
професорка ЗВО кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини
Полтавського державного
медичного університету МОЗ України**

Н.І. Чекаліна

