

РЕЦЕНЗІЯ

завідувачки кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук,

професора **ІЛАЩУК Тетяни Олександрівни** на дисертаційну роботу

аспіранта кафедри сімейної медицини **РЕПЧУК Юлії Василівни**

«Покращання діагностики і прогнозування тяжкості перебігу артеріальної
гіпертензії з урахуванням модифікованих та немодифікованих предикторів»,

представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.046

Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що
утворена згідно з наказом в.о. ректора закладу вищої освіти Буковинського

державного медичного університету №85/Д від 13.09.2022 р. на підставі

рішення Вченої ради БДМУ №1 від 30.08.2022 року з правом прийняття до

розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня

доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 222 «Медицина»

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Серцево-судинна патологія посідає перше місце серед причин смертності, інвалідності та непрацездатності населення. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш поширеним хронічним захворюванням, яке призводить до розвитку різноманітних ускладнень серця та судин. Поширеність АГ постійно зростає в усьому світі. Це захворювання виявляється у понад 25% дорослого населення в розвинених країнах, включаючи США. Згідно з останніми статистичними даними Євростату (дослідження Європейської комісії), кожен 5-й європеєць має високий кров'яний тиск. АГ займає перше місце серед усіх серцево-судинних захворювань і в Україні. Поширеність цієї хвороби серед міських жителів становить 30%, у сільській місцевості – 36%.

Хвороба уражає переважно осіб працездатного та літнього віку, але також не оминає і молодих людей. АГ є загрозливим фактором ризику розвитку різних ускладнень із боку як серцево-судинної системи, так і інших органів: головного мозку, нирок, сітківки ока, печінки. Ризик виникнення АГ та її тяжкого перебігу,

а також смертність при цьому захворюванні безпосередньо залежать від вчасно виявлених чинників ризику та ефективно проведених профілактичних заходів.

Хоча основні механізми розвитку есенційної АГ (ЕАГ) є доволі ґрунтовно вивчені, мультифакторну етіологію доведено, а спадкову схильність підтверджено, питання механізмів генетично-опосередкованих змін, молекулярних взаємодій із формуванням певних клінічних фенотипів, все ще потребують подальших досліджень. В цьому аспекті генетична складова у взаємодії з чинниками навколишнього середовища, стилем харчування, віком, статтю, етнічною належністю, особливостями метаболізму, тощо вивчена недостатньо. На сьогодні виокремлено кілька груп генів-кандидатів, які залучені у різні ланки патогенезу ЕАГ.

Одним із таких генів-кандидатів АГ є ген ангіотензиногену (AGT/ T704C/ rs699), котрий залучений до реалізації активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через регуляцію преангіотензиногену. Іншим, не менш цікавим, є ген рецептора вітаміну Д (VDR / FokI / rs2228570), котрий залучений до регуляції метаболічних процесів та має опосередкований вплив на підвищення АТ. Дисертаційна робота Репчук Юлії Василівни присвячена саме встановленню ролі генетично-метаболічних механізмів розвитку ЕАГ та прогнозування її тяжкого перебігу залежно від поліморфних варіантів генів ангіотензиногену та рецептора вітаміну Д в поєднанні з іншими факторами ризику.

Зважаючи на зазначене вище, можна відзначити актуальність теми дисертаційної роботи та перспективи деталізації недостатньо вивчених наукових даних.

ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Дисертація Репчук Ю.В. є завершеною науковою працею, яка виконана на високому науковому рівні та базується на достатній кількості клінічних спостережень (100 хворих на ЕАГ та 60 осіб групи контролю), що є необхідною умовою реалізації поставлених мети та завдань дослідження. Авторкою

опубліковано 5 статей: 3 у фахових виданнях України (з них 1 - одноосібна) та 2 – у закордонних виданнях, віднесених до третього квартилю (Q3) згідно з класифікацією SCImago Journal and Country Rank та які індексуються у бібліографічних базах Scopus та Web of Science Core Collection. Також опубліковано 13 тез у матеріалах вітчизняних та зарубіжних з'їздів та конгресів. Сукупність усіх публікацій у повній мірі відображає викладені в дисертації результати дослідження.

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

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в комплексній оцінці нових даних на підставі аналізу клініко-лабораторних показників, результатів генетичних досліджень, що дозволяє спрогнозувати тяжчий перебіг АГ.

Авторкою встановлено, що відносний ризик появи ЕАГ зростає за наявності цукрового діабету 2 типу, ожиріння (особливо за збільшеними показниками обводу талії та співвідношення обводу талії до обводу стегон), за обтяженої спадковості, а також за наявності змін показників ліпідної панелі (у жінок - за гіпертригліцеридемії та високого холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, у чоловіків – за низького холестеролу ліпопротеїнів високої щільності та високого індексу атерогенності). Також встановлено, що відносний ризик тяжчого перебігу ЕАГ ($AT \geq 160/90$ мм рт.ст.) зростає за ожиріння та обтяженої спадковості, а також за зниженого рівня вітаміну Д у крові. Вперше отримано дані, що ТТ-генотип гена AGT (rs699) підвищує ризик більш тяжкого клінічного перебігу недуги за вірогідно нижчих шансів на легший клінічний стан.

Не мають аналогів на сьогоднішній день отримані результати щодо зв'язку мінерального обміну з генотипами досліджуваних генів. Встановлено, що ризик гіповітамінозу 25 (ОН) D підвищується у хворих на ЕАГ із Т-алелем гена AGT (rs699) у генотипі за протективної ролі СС-генотипу. А ризик гіпокальціємії

вірогідно вищий у хворих на АГ із GG-генотипом гена VDR (rs2228570), за найнижчих шансів у носіїв А-алеля.

Все вище зазначене свідчить про безперечну наукову новизну результатів та висновків автора, отриманих у дисертації.

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

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні, побудована на комплексному обстеженні 100 хворих та 60 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком. Скринінг на відповідність критеріям включення базувався на сучасних європейських та вітчизняних рекомендаціях (ESH, ESC 2021, Наказ МОЗ України №384). У роботі були використані сучасні методи дослідження (клінічні, біохімічні, колориметричні, ензиматичні, імунохемілюмінесцентні, генетичні, інструментальні та статистично-аналітичні), що дало змогу дисертантці вивчити клініко-патогенетичні особливості перебігу ЕАГ, встановити нові та уточнити і доповнити існуючі найбільш вагомими ланками адаптаційних механізмів розвитку її тяжчого перебігу. Дослідження проведено на високому методичному та технічному рівні. Даних, які б свідчили про невірогідність отриманих результатів у ході аналізу дисертаційної роботи виявлено не було.

РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Чітко сформульовані мета та завдання дослідження впливають із даних попередньо проведеного аналізу сучасного стану проблеми клінічно-патогенетичних особливостей розвитку та прогресування ЕАГ. Для їх вирішення дисертантка обрала сучасні методи клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень з наступним проведенням кількарівневої статистичної обробки матеріалу. Результати дослідження ретельно опрацьовані

та відображають основну сутність наукового дослідження, яка стисло висвітлена у висновках та практичних рекомендаціях.

Отже, варто зазначити, високий науковий рівень виконання дисертаційної роботи та вільне володіння авторкою методологією наукової діяльності.

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у суттєвому доповненні наукових даних щодо предикторів появи та тяжчого перебігу ЕАГ, а молекулярно-генетичне дослідження проведене здобувачем та отримані результати дозволили поглибити розуміння патогенетичних механізмів за участі поліморфізму генів ангіотензиногену (AGT/ T704C/ rs699) та рецептора вітаміну Д (VDR / FokI / rs2228570). Також уточнено дані про вплив мінерального, гормонального та метаболічного обмінів у розвитку та прогресуванні АГ.

Практичне значення роботи полягає у тому, що авторкою запропоновано виділяти групи високого ризику тяжкого перебігу АГ, до яких слід віднести: пацієнтів-носіїв Т-алеля, особливо ТТ-генотипу гена AGT (rs699) та/або носіїв А-алеля гена VDR (rs2228570) за наявності ожиріння, обтяженої спадковості за серцево-судинною патологією та куріння у чоловіків, а також пацієнтів з наявністю дисметаболічних розладів (зміни показників ліпідної панелі, гіперглікемія, знижений рівень вітаміну Д).

Таким чином, теоретичне та практичне значення результатів дослідження не викликають сумнівів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Матеріали дисертації можуть бути використаними в науковій роботі, навчальному процесі та практичній лікарській діяльності, що підтверджують отримані здобувачкою акти упровадження. Результати роботи впроваджені здобувачем в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Міська поліклініка №1» Чернівецької міської ради, КНП «Міська поліклініка

№3» Чернівецької міської ради, КНП «Глибоцький РЦ ПМСД», КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2» Тернопільської міської ради», ТОВ «Гемо Медика Україна» м. Ужгород), що підтверджено відповідними актами впровадження. Матеріали дисертаційної роботи також використовуються в навчальному процесі кафедрою сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, кафедрою первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та кафедрою сімейної медицини і амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету.

ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

За результатами перевірки комісією Буковинського державного медичного університету тексту дисертації Репчук Юлії Василівни на тему «Покращання діагностики і прогнозування тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням модифікованих та немодифікованих предикторів» шляхом використання сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism» було встановлено унікальність (оригінальність) текстових даних (97%), відсутність фактів плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи інших ознак порушення академічної доброчесності щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

**ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ
ВИМОГАМ ПОСТАНОВИ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ ВІД
12.01.2022 РОКУ №44 «ПОРЯДКУ ПРИСУДЖЕННЯ СТУПЕНЯ
ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ ТА СКАСУВАННЯ РІШЕННЯ РАЗОВОЇ
СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ ЗАКЛАДУ ВИЩОЇ ОСВІТИ,**

НАУКОВОЇ УСТАНОВИ ПРО ПРИСУДЖЕННЯ СТУПЕНЯ ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ»

Дисертаційна робота Репчук Юлії Василівни, на тему «Покращання діагностики і прогнозування тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням модифікованих та немодифікованих предикторів», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, в ході виконання якої було представлено результати нового вирішення одного з важливих завдань терапевтичних галузей медицини – підвищення ефективності ранньої діагностики появи та тяжкого перебігу ЕАГ на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей розвитку даної патології з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників ризику.

За актуальністю, об'ємом дослідження та науково-практичним значенням наукова праця відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», та вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи, затверджених наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, а Репчук Юлія Василівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент,

завідувач кафедри пропедевтики

внутрішніх хвороб

Буковинського державного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Тетяна ІЛАЩУК

17.10.2022 р.

Підпис *Тетяна Ілащук*

Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету



Тетяна Ілащук