

РЕЦЕНЗІЯ

доцента закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, кандидата медичних наук,

Павлюкович Наталії Дмитрівни,

на дисертаційну роботу Сем'янів Маріанни Миколаївни на тему: «Прогнозування та діагностика артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та молекулярних чинників її несприятливого перебігу», представлену до захисту у разову раду БДМУ ДФ 76.600.045, що утворена згідно наказу в.о. ректора закладу вищої освіти

Буковинського державного медичного університету

№82/Д від 12.09.2022 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ №1

від 30 серпня 2022 р. 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 теми. Есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) – хвороба серцево-судинної системи, що є глобальною проблемою світової спільноти та характеризується періодичним або постійним підвищенням артеріального тиску (АТ) > 140 мм рт. ст. За оцінками, 1,28 мільярда дорослих у всьому світі у віці 30-79 років мають гіпертонічну хворобу (ГХ), дві третини з них живуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, 46% дорослих, що страждають на гіпертензію, не знають про своє захворювання, яке є «тихим вбивцею», а належна діагностика та лікування цієї недуги здійснюється у менше, ніж половини виявлених (42%). Особливої уваги заслуговує той факт, що 60 % пацієнтів з АГ – це особи працездатного віку, стан здоров'я яких суттєво впливає на трудові та економічні резерви країни. У багатоцентрових контрольованих дослідженнях

доведено пріоритетне значення артеріальної гіпертензії чи підвищеного артеріального тиску (АТ) в розвитку таких серцево-судинних ускладнень, як ішемічний інсульт та інфаркт міокарда, що зумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, профілактика, спрямована на зміну способу життя, є універсальною «вакциною» проти ЕАГ. Окрім добре відомих факторів ризику, на АТ впливає рівень деяких груп вітамінів. Недавні дослідження довели, що дефіцит вітаміну D асоціює не тільки із захворюваннями скелету, але і цілим рядом інших хронічних нозологій, включаючи ССЗ та ЕАГ, оскільки може сприяти порушенню регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що є ключовим фактором контролю АТ. В окремих дослідженнях встановлено, що низький рівень вітаміну D є фактором ризику ЕАГ, високого АТ, гестаційної гіпертензії і прееклампсії. Також є спроби довести його антигіпертензивні ефекти через зниження рівня реніну, паратгормону, а також протизапальні, рено- та судиннопротекторні властивості. Однак, вивчення аспектів ранньої діагностики та профілактики гормональних, метаболічних та гемодинамічних порушень за ЕАГ залежно від вмісту сумарних метаболітів вітаміну D та генетичної компоненти рецептора вітаміну D (VDR (rs2228570)) та ангіотензину II рецептора першого типу (AGTR1 (rs5186)) в Україні дисертанткою проведено вперше, що робить дане дослідження актуальним, додає вагомості, наукової новизни та практичної значущості рецензованих роботі.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувачки. Дисертаційна робота Сем'янів Маріанни Миколаївни є оригінальною науковою працею, яка виконана на належному науковому рівні та містить науково обґрунтовані рекомендації, що можуть бути впроваджені в практичну охорону здоров'я.

Отримані результати подані в тексті дисертації в описаному вигляді, задокументовані статистично обробленими цифровими даними, що представлені у таблицях, а також рисунками, які повністю відображають обсяг проведених

досліджень. Цифрові дані не тільки статистично опрацьовані, але й достатньо проаналізовані. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Наукові положення та висновки дисертації, що впливають із фактичного матеріалу виконаної роботи, є достатньо обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 18 наукових праць, з них – 6 статей, 3 з яких індексуються у наукометричній базі даних Scopus (Румунія). Також результати роботи обговорювались на наукових конференціях і наукових спільнотах України, Великобританії, Польщі, Румунії та Греції у вигляді усних та постерних доповідей.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. Наукова новизна полягає в тому, що вперше, враховуючи дані низки клінічних, антропометричних параметрів (рівнів АТ, індексу маси тіла, співвідношення окружності талії до окружності стегон), ліпідної панелі, глюкози крові, концентрації іонізованого кальцію сироватки, рівнів вітаміну D (25-ОН-D) та паратиреоїдного гормону, поліморфізму генів рецептора 25-ОН-D (VDR (rs2228570)) та ангіотензину II рецептора першого типу (AGTR1 (rs5186)), електрокардіографії, ехокардіографії пацієнтів, хворих на ЕАГ, було патогенетично обґрунтовано та розроблено нові способи прогнозування та ранньої діагностики метаболічних і гормональних розладів у хворих на ЕАГ, а також тяжчого перебігу гіпертонічної хвороби (II, III ступені підняття артеріального тиску). Для цього було сформовано групи високого ризику метаболічних порушень та дисфункції гемодинаміки, до яких увійшли носії С-алеля гена AGTR1 (rs5186) та/або А-алеля гена VDR (rs2228570), особи зі зниженим вмістом сумарних метаболітів 25-ОН-D крові чи у поєднанні зі збільшенням концентрації паратгормону, гіперглікемією, особи, що страждають

на ожиріння, особливо жінки зі збільшеною окружністю талії та співвідношенням окружності талії до окружності стегон, гіперглікемією.

Опубліковані праці свідчать про повноту викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

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

Сформульовані у дисертації положення та висновки базуються на ретельно статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі, цілком обґрунтовані. Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених – 160 осіб. Використані методики дослідження є такими, що дозволяють вирішити поставлені завдання на сучасному методичному рівні, що дало можливість авторці отримати вірогідні результати та дійти обґрунтованих висновків.

Встановлені факти оформлені рисунками та таблицями зі статистично опрацьованими цифровими даними, що сукупно є доказово-документальним підтвердженням проведених досліджень, полегшують сприйняття матеріалу, підкреслюють високий ступінь обґрунтованості дисертаційних положень, сприяють розумінню особливостей ризику розвитку, перебігу та можливих ускладнень гіпертонічної хвороби залежно від низки несприятливих факторів. Це дає підстави стверджувати вірогідність отриманих результатів та обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

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

Авторка в дисертаційній роботі показала високий науковий і методологічний рівень виконання дослідження, що ґрунтується на проспективному «контроль-випадок» обстеженні. До дослідження було включено 100 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів, помірного та дуже високого серцево-судинного ризику та 60 практично здорових осіб групи контролю; із застосуванням широкого спектру досліджень, серед яких: вимірювання АТ – систолічного та діастолічного АТ (САТ, ДАТ)),

окружності стегон та талії, обчислення індексу маси тіла; визначення білірубіну та його фракцій, ферментів печінки, глюкози, креатиніну, сечової кислоти, сечовини, ліпідного спектру крові, іонізованого кальцію сироватки, паратгормону, 25-ОН-D; генетичне дослідження (AGTR1 (rs5186) і VDR (rs2228570)), електрокардіографії, ехокардіографії. Всі вище перелічені методи дослідження були обрані авторкою самостійно та опановані в процесі проведеної роботи. Для аналізу отриманих результатів використані адекватні поставленим завданням методи статистичної обробки. В ході виконання дисертаційної роботи продемонструвала необхідні навички самостійної, вдумливої науковиці.

Вищевказане підтверджує високе опанування методології наукової діяльності, що доводить отримання кваліфікації, необхідної для сучасного дослідника.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретична цінність роботи полягає у встановленні патогенетичних особливостей розвитку та прогресування ЕАГ з позиції змін метаболізму вітаміну D, іонізованого кальцію, ліпідного профілю, мутації генів VDR (rs2228570) та AGTR1 (rs5186), супутніх чинників ризику; аналізі клінічних фенотипів ЕАГ залежно від вмісту вітаміну D; виявленні частоти генотипів і алелей поліморфізму генів VDR (rs2228570) та AGTR1 (rs5186) у структурі розвитку гіпертензії та сумарного вмісту вітаміну D; встановленні патогенетичних зв'язків поліморфних варіантів вище зазначених генів із клінічними, лабораторно-діагностичними проявами та прогностичними маркерами ЕАГ, що дозволяє поглибити існуючі та сформулювати нові уявлення про невідомі раніше патогенетичні ланки розвитку даної хвороби; виявленні важливих, з точки зору діагностично-прогностичної цінності, клінічних проявів компенсаторно-приспосувальних реакцій та патогенетичних механізмів формування ЕАГ у буковинців. Все це дозволило розробити моделі прогнозу тяжкості перебігу ГХ, покращити ефективність додаткової ранньої діагностики недуги, вчасно спрогнозувати розвиток можливих ускладнень, розробити схеми

та рекомендувати профілактичні заходи та можливу корекцію лікування з урахуванням виявлених порушень.

Практичне значення результатів дослідження Сем'янів М.М. полягає у виявленні груп ризику тяжкого перебігу, розвитку можливих ускладнень ЕАГ, до яких дисертантка віднесла носіїв С-алеля гена AGTR1 (rs5186) та/чи А-алеля гена VDR (rs2228570), осіб із гіповітамінозом D, підвищеним рівнем паратгормону, глюкози крові, осіб із ожирінням. Це створило передумови для розробки нових додаткових методів ранньої діагностики, прогнозування, можливої корекції лікування та профілактики ЕАГ у галузі практичної охорони здоров'я.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертаційного дослідження рекомендується і надалі впроваджувати в науковий, навчальний процес закладів вищої медичної освіти, зокрема, на кафедрах загальної практики – сімейної медицини, внутрішньої медицини, кардіології, ендокринології. Запропоновані алгоритми ранньої діагностики та прогнозування есенціальної артеріальної гіпертензії рекомендую продовжувати застосовувати в лікувально-профілактичних закладах первинного та вторинного рівнів, що станом на сьогодні успішно впроваджено у чотирьох із них.

На основі такого обширного та ґрунтовного огляду літератури, результатів дослідження, їх узагальнення та висновків рекомендую написати україномовну або ж англomовну монографію, яка б описала сучасний стан досліджень, методологічні підходи, особливості діагностики кардіометаболічних, гемодинамічних розладів та прогнозування тяжкого перебігу і прогресування гіпертонічної хвороби.

8. Відсутність/наявність порушень академічної доброчесності. У дисертаційній роботі та у наукових публікаціях із використанням результатів дослідження не виявлено ознак порушення академічної доброчесності. Дисертаційне дослідження Сем'янів Маріанни Миколаївни містить посилання на першоджерела цитованої інформації. Всі вимоги щодо прав на

інтелектуальну власність виконано та надано повну інформацію щодо використаних методик і їх першоджерел. Оригінальність тексту дисертаційної роботи засвідчена даними перевірки системою сервісу "AntiPlagiarism".

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Усе викладене вище дозволяє зробити висновок про те, що дисертаційне дослідження Сем'янів Маріанни Миколаївни на тему: «Прогнозування та діагностика артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та молекулярних чинників її несприятливого перебігу» є завершеною науковою працею. Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасної загальної практики – сімейної медицини. За своєю актуальністю, оригінальністю, методологією виконання, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю 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 від 12 січня 2022 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

доцент закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного
медичного університету,
кандидат медичних наук, доктор

Наталія ПАВЛЮКОВИЧ

В. 10. 2022р.
Підпис *Наталія Павлюк*
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету



Наталія Павлюк