

ВІДГУК

офіційної опонентки **Бабінець Лілії Степанівни**, докторки медичних наук, професорки, завідувачки кафедри терапії та сімейної медицини закладу вищої освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України про дисертацію здобувачки ступеня доктора філософії **Сем'янів Маріанни Миколаївни** на тему **«ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ДІАГНОСТИКА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З УРАХУВАННЯМ МЕТАБОЛІЧНИХ ТА МОЛЕКУЛЯРНИХ ЧИННИКІВ ЇЇ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ»**, представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.045, що створена згідно із наказом в.о. ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету №82/Д від 12.09.2022 року на підставі рішення Вченої ради БДМУ №1 від 30 серпня 2022 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».

Актуальність теми дисертації

Артеріальна гіпертензія (АГ) займає перше місце за розповсюдженістю серед неінфекційних захворювань і становить серйозну медико-соціальну проблему внаслідок високого рівня смертності, інвалідизації, а також у зв'язку з високим рівнем захворюваності. В Україні АГ діагностовано у 32,2 % дорослого населення, показник поширеності її в міській популяції становить 29,6 % як у чоловіків, так і у жінок. У сільській популяції поширеність вища – 36,3 %, в тому числі серед чоловіків – 37,9 %, серед жінок – 35,1 %. Наявність АГ підвищує ризик загальної смертності в 4,5 рази у чоловіків та в 2,0 рази у жінок. Також сьогодні хворі на АГ часто зустрічаються із проблемами поліпрагмазії, негативного впливу розладів психо-емоційного стану на лікування хворих, низької ефективності монотерапії АГ, а також низької прихильності до лікування АГ взагалі.

Важливим фактором є те, що близько 45% хворих людей не знають, що вони мають високі цифри артеріального тиску (АТ). Це часто є причиною пізньої діагностики АГ, що й призводить до виникнення ускладнень з боку органів-мішеней, які спричинюють високий рівень смертності від серцево-судинних захворювань, а в Україні він становить понад 63% випадків. На даний момент в Україні налічується 10,5 млн пацієнтів з АГ, 8 млн пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), 1 млн хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), при тому, що щорічно діагностується 50 тис. хворих з ІМ і 110 тис. інсультів, і все це на тлі пандемії цукрового діабету (ЦД) - 2 млн хворих з ЦД (без Криму та анексованих територій Донецької та Луганської областей) АГ, і ці цифри мають тенденцію до зростання. У світі ж на АГ страждають більше 1,5 млрд людей. Тому тема дисертаційного дослідження Сем'янів Маріанни Миколаївни є надзвичайно актуальною і своєчасною.

Важливим позитивом даного дослідження є його предикторний характер, адже автор ретельно вивчила основні фактори ризику виникнення і прогресування АГ. Наявність одного, або декількох додаткових факторів серцево-судинного ризику (ССР) збільшує ризик розвитку ішемічних, цереброваскулярних і ниркових захворювань у пацієнтів із АГ. Більше половини хворих на АГ мають додаткові фактори ССР. Вагоме значення у стратифікації ризику хворих на АГ займає оцінка стану пошкодження органів-мішеней, опосередкованого АГ. Це методично вивчила дисертантка. У даному аспекті взяті також до уваги наступні коморбідні захворювання: ІХС, ХСН ІА-ІІІ, інсульт, захворювання периферичних судин, фібриляція передсердь, хронічна хвороба нирок ІІІ стадія. Окрім рівня АТ, віку, статі, шкідливих звичок є чимало інших досліджених і малодосліджених факторів у стратифікації ССР: ЦД, збільшення сечової кислоти, дисліпідемія, зайва вага, ендогенний дисвітаміноз, лептино-адипоцитокіновий дисбаланс, ендокринні порушення, рання менопауза та генетичні чинники ризику, а також поведінкові, психо-соціальні та економічні фактори, харчові звички, які

впливають на якість життя, перебіг захворювання, часто асоціюються із його тяжкістю.

Дисертаційна робота Сем'янів Маріанни Миколаївни є глибоко патогенетичною, інноваційною у плані вивчення генетичних чинників формування і прогресування АГ, що є цінним для подальшого формування ефективних програм контролю АГ і корекції патогенетичних чинників розвитку можливих ускладнень.

Тому, враховуючи високу смертність від АГ та супутніх патологій, інвалідизуючі наслідки ураження органів-мішеней, опосередковані АГ, соціальний тягар для суспільства загалом і кожної сім'ї зокрема, можна стверджувати, що раннє виявлення чинників несприятливого перебігу АГ, її можливих ускладнень у стратифікації ризику пацієнтів із АГ відіграє важливе значення. Саме розробці цих питань присвячена дисертація Сем'янів Маріанни Миколаївни, вибір дисертанткою тематики дослідження є обгрунтованим.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота, без сумніву, є вагомим внеском в розвиток науки і практики щодо діагностики та прогнозування АГ в залежності від факторів її несприятливого перебігу. Окрім того, це завершена науково-дослідна праця, що виконана на сучасному науковому рівні. Текст дисертації викладено логічно, із грамотним застосуванням наукових стилістичних конструкцій, грамотною літературною українською мовою, коректно підібрані аргументи, статистично доведені висновки.

Кожен з розділів власних досліджень підкріплений публікаціями у виданнях високого рівня. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед яких 6 статей у фахових виданнях: 3 – у закордонних журналах держав, які входять до Організації економічного співробітництва, і/чи Європейського Союзу з рівнем Q1-Q4, індексованих у базах даних Scopus та Web of Science Core Collection; 1 стаття – у закордонному виданні,

включеному до наукометричної бази Web of Science Core Collection, 2 одноосібні статті у вітчизняних фахових журналах, рекомендованих МОН України; 12 тез, доповідей – у матеріалах наукових конференцій (у т.ч. 5 – за кордоном). Науковий рівень дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає високим критеріям ступеня доктора філософії.

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

Наукова новизна дисертаційної роботи Маріанни Миколаївни не викликає сумнівів і обґрунтовується отриманими новими даними. Наведена теоретична деталізація метаболічно-месенджерних і молекулярно-генетичних механізмів есенціальної АГ (ЕАГ) та її прогресування з урахуванням гендеру, рівня вітаміну D крові, паратгормону, іонізованого кальцію, глікемічного профілю, обміну ліпідів, супутніх факторів ризику у контексті дезадаптації патогенетичного захисту. Також уточнено і поглиблено уявлення про генетичні передумови (поліморфізм генів ангіотензину II рецептора I-го типу (AGTR1, rs5186), рецептора вітаміну D (VDR, rs2228570)) розвитку ЕАГ з метою прогнозування та ранньої діагностики тяжчого клінічного перебігу гіпертонічної хвороби та виділення груп високого ризику метаболічних розладів (носії С-алеля гена AGTR1 (rs5186) і/чи А-алеля гена VDR (rs2228570), особи із гіповітамінозом D, збільшенням обводу талії (ОТ), ІМТ і гіперглікемією незалежно від алельного стану досліджуваних генів та статі, збільшенням співвідношення ОТ/ОС у жінок) та порушень гемодинаміки (носії С-алеля гена AGTR1 хворі на ЕАГ, чи за поєднання С-алель_{AGTR1}/АА_{VDR}, чи С-алель_{AGTR1}/АГ_{VDR}, із гіповітамінозом D самостійно чи у поєднанні зі збільшенням концентрації паратгормону, особи із ожирінням).

Структура друкованих робіт містить аналіз та висновки за темою дослідження, викладення основного матеріалу представлене з повним

обґрунтуванням отриманих наукових результатів, вказані перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

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

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційної роботи Сем'янів М.М. базується на достатньому обсязі первинних джерел інформації та матеріалів власних досліджень, сучасній статистичній обробці власних даних, оприлюднених у наукових публікаціях. Сучасні методи, що були використані в дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи, які сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень та висновках.

Виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Сем'янів М.М. продемонструвала навички вільного оволодіння методологією наукової діяльності. Здобувачкою самостійно вибрано науковий напрямок, проаналізована сучасна наукова література, здійснено патентно-інформаційний пошук, сформульована ідея для необхідних досліджень, виконано підбір контингенту пацієнтів, здійснено забір клінічного та лабораторного матеріалу для дослідження, заповнено первинну документацію, створено електронну базу даних, проведений їх статистичний аналіз, систематизовано і узагальнено отримані дані, написано і проілюстровано розділи дисертації, сформульовано окремі висновки та практичні рекомендації. Як в одноосібних, так і у друкованих у співавторстві публікаціях участь дисертантки є визначальною, їй належать матеріали і висновки.

Ідею роботи, формулювання мети, визначення теми, наукові завдання поставлено спільно з науковим керівником, як і окремі висновки та практичні

рекомендації, впровадження результатів роботи в практику наукових досліджень і навчальний процес.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційного дослідження мають важливе теоретичне і практичне значення, адже авторка розширила наукові знання щодо складного, багатокаскадного, мультифакторіального етіопатогенезу ЕАГ та встановила нові незалежні чинники ризику більш тяжкого перебігу патології, що своєю чергою є наслідком взаємодії геному людини із екологічними факторами навколишнього середовища, неправильного способу життя харчових звичок, індивідуальних біохімічних і фізіологічних параметрів, генетичних чинників, обтяженої спадковості тощо. Крім того, Сем'янів Маріанною Миколаївною було обґрунтовано нові способи ранньої діагностики кардіометаболічних і гемодинамічних розладів і прогнозування більш тяжкого перебігу ЕАГ.

Актуальність дисертаційної роботи підтверджена актами впровадження в науково-педагогічний процес на кафедрах сімейної медицини закладів вищої освіти: Буковинського державного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету, Ужгородського національного медичного університету.

Використання дисертаційної роботи в практиці є впровадження результатів в практичну діяльність лікувальних установ міст Чернівці, Тернополя, Ужгорода, лікувально-профілактичних установ первинного та вторинного рівнів Чернівецької області, про що засвідчують відповідні акти впровадження.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Робота написана державною мовою, з логічним та аргументованим використанням наукової термінології, грамотно, а також має стандартну схему викладення матеріалу для наукових рукописів.

Дисертація обсягом 248 сторінок машинопису, основний текст – 182 сторінки; складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків.

При вивченні змісту та розділів роботи звертає увагу глибокий скрупульозний аналіз, який провела її авторка. У «Вступі» послідовно і логічно аргументується актуальність вибраної теми, наводиться зв'язок дисертаційної роботи з науковою тематикою навчального закладу, чітко і конкретно сформульовано мету і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, показано новизну та практичну значимість результатів, визначається особистий внесок авторки у виконання дисертації, наводяться відомості про апробацію результатів, а також пункт «Обсяг і структура дисертації».

Огляд літератури займає 35 сторінок, складається з трьох підрозділів, досить широко висвітлює сучасні уявлення про чинники ризику та механізми розвитку АГ. Перший підрозділ дисертантка наводить загальносвітові новітні уточнення причинно-наслідкових аспектів розвитку та прогресування ЕАГ, а також описує загальновідомі поняття та факти. Другий підрозділ, присвячений можливим генетичним аспектам та асоціаціям розвитку патології, написано чітко і логічно. Можливості діагностичного пошуку та прогнозування АГ в умовах сьогодення детально описані у третьому підрозділі, відбір літературних джерел та їх аналіз свідчить про широку ерудицію та наукову зрілість дисертантки.

У 2-му розділі «Матеріали і методи досліджень» (19 сторінок) наводиться характеристика клінічного матеріалу, вказано, що дослідження проводилося з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, отримано інформовану згоду від кожного пацієнта на участь у дослідженні, що підтверджується висновками Комісії з питань біомедичної етики БДМУ, на підставі аналізу первинної документації,

заповнених інформованих згод пацієнтів та рукопису дисертації (Протокол №8 від 08 квітня 2021 року та Протокол №7 від 19 травня 2022 року). Тему дисертації було скориговано та затверджено на засіданні Вченої ради БДМУ (Протокол №10 від 26 травня 2022 року). Авторка у розділі навела перелік нозологій і станів, що слугували критеріями невключення до дослідження. Дяний розділ констатував, що проведене дисертанткою дослідження було когортним, проспективним, одномоментним. Детально описано методики виконання та аналізу всіх залучених у дослідження показників.

Слід відмітити, що проведена Сем'янів М.М. статистична обробка отриманих результатів, виконана за спеціальними комп'ютерними програмами, включаючи однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), багатфакторний покроковий регресійний аналіз, кореляційний аналіз, спеціалізовані статистичні програми (Statistica™ 7.0 (Statsoft® Inc), Primer of Biostatistics® 6.05 та MS® Excel™ 2010) з використанням методів варіаційної статистики та клінічної епідеміології. Методом епідеміологічного аналізу автор оцінювала ризики розвитку досліджуваної патології в популяції.

Величина когорти досліджених пацієнтів була достатньою. У дослідженні взяло участь 110 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття артеріального тиску, помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику. Скринінг пройшло 100 хворих на ЕАГ, які склали дослідну групу із підписанням інформованої згоди на участь у дослідженні. Серед них 25,0% чоловіків та 75,0% жінок. Контрольну групу склали 60 практично здорових осіб, які не відрізнялись вірогідно із групою хворих за віком і статевим розподілом.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» (39 сторінок) складається з двох підрозділів, кожний з яких є завершеною самостійною структурною одиницею. У першому підрозділі (20 сторінок) авторка досліджує асоціацію генів ангіотензину II рецептору 1-го типу (rs5186), рецептора вітаміну D (rs2228570) із розвитком і клінічним перебігом гіпертонічної хвороби.

Наводиться частота мутації гена *AGTR1* (rs5186) та *VDR* (rs2228570) у гомозиготному стані в популяції мешканців Північної Буковини як хворих на ЕАГ, так і здорових з урахуванням гендерного розподілу, маси тіла, наявності супутнього ЦД тощо.

Авторкою встановлено, що поєднання мінорних алелей досліджуваних генів (С-алель *AGTR1* /AA_{VDR} + С-алель *AGTR1*/AG_{VDR}) підвищує ризик появи ЕАГ у популяції у понад 3 рази. У другому підрозділі (17 сторінок) здобувачка проводить аналіз окремих клінічних, антропометричних і лабораторних показників як можливих чинників ризику ЕАГ з урахуванням молекулярно-генетичних маркерів.

У першому підрозділі (22 сторінки) 4-го розділу результатів власних досліджень (44 сторінки) Маріанна Миколаївна Сем'янів описує зміни клінічно-лабораторних показників у контексті тяжкості ЕАГ, метаболічних розладів та поліморфізму генів *AGTR1* (rs5186) і *VDR* (rs2228570). Доводить, що розвиток і перебіг ЕАГ характеризується клінічно-гемодинамічними та метаболічними розладами, які поглиблюються із тяжкістю гіпертензії. Авторкою констатовано, що у хворих на ЕАГ носіїв С-алеля гена *AGTR1* (rs5186) гіпертензія перебігала тяжче, ніж у носіїв AA-генотипу за вищими рівнями САТ і ДАТ на 5,0-5,95% ($p < 0,05$). У другому підрозділі (18 сторінок) Сем'янів М.М. аналізує метаболічно-гормональні, клінічні, гемодинамічні та генетичні чинники ризику АГ, доводить зв'язок показників. Здобувачкою встановлено зв'язок гена *AGTR1* (rs5186) із рівнем АТ ($\chi^2=18,86$; $p=0,016$) та концентрацією паратгормону крові ($\chi^2=9,79$; $p=0,044$), гена *VDR* (rs2228570) із індексом атерогенності ($F=3,80$; $p=0,05$), підтверджено зв'язок вітаміну D в крові із масою тіла і зростом ($F=6,48$; $p=0,013$ і $F=4,33$; $p=0,04$), ОТ, рівнем глюкози і ХС ЛПВЩ ($\chi^2=10,66-15,93$; $p \leq 0,001$ і $F=6,53$; $p=0,012$), ПТГ – зі співвідношенням ОТ/ОС ($\chi^2=6,86$; $p=0,032$).

Зміст і форма викладу розділів власних досліджень (3 та 4) дисертації засвідчує вміння дисертантки оцінювати отримані результати, робити висновки, а також високу наукову ерудицію її як здобувача. Логічно, що

кожен підрозділ своєї роботи розділів власних досліджень автор закінчує підсумками у вигляді лаконічних висновків. У кінці кожного розділу наведено видання, в яких оприлюднено отримані результати за розділами досліджень.

В «Аналізі і узагальненні результатів дослідження» (20 сторінок) авторкою досить ретельно проаналізовано і узагальнено результати власних і відомих світових досліджень. У дискусії з іншими дослідниками здобувач робить роз'яснення отриманих результатів, які вміло порівнюються з даними інших авторів.

На підставі отриманих власних результатів авторка встановлює нові та поглиблює вже відомі дані щодо предикторів ЕАГ, стратифікує групи високого ризику більш тяжкого клінічного перебігу АГ та прогнозування можливих ускладнень захворювання, що значно підсилює наукову цінність і новизну виконаного дослідження.

Висновки дисертації органічно випливають із матеріалів дослідження, чіткі а логічні за характером побудови та абсолютно адекватно віддзеркалюють його результати, є такими, що мають об'єктивне підґрунтя і носять елементи новизни та мають практичну значущість для галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Список використаних джерел налічує 339 найменувань, з яких 322 латиницею, 17 – кирилицею. Робота ілюстрована 33 рисунками, 48 таблицями. Робота має додатки, які містять список публікацій здобувача за темою дисертації із вказанням особистого внеску і відомості про апробацію результатів дисертації. У додатках В1-8 наведено сканкопії актів упровадження результатів дисертаційного дослідження у навчальний процес кафедр державних закладів вищої освіти України та практичну охорону здоров'я.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати наукової праці є патогенетично обґрунтованими новими даними, що стосуються прогнозування більш тяжкого клінічного перебігу ЕАГ, подальших уражень органів-мішеней, поглиблення метаболічно-гормональних розладів і розробки стратегії ранньої діагностики та завчасної профілактики даної недуги, рекомендуються до подальшого використання у формі актів впровадження, написання методичних рекомендацій, інформаційних листів, нововведень і використання у науково-педагогічній діяльності кафедр сімейної медицини, загальнотерапевтичного і кардіологічного профілів, центрах надання первинної медичної допомоги, амбулаторіях загальної практики - сімейної медицини.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Під час аналізу змісту роботи та вивчення матеріалів дисертації виникли неprincipові зауваження:

- 1) у тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні помилки (зокрема, наявні елементи повторення інформації, інколи використовуються складні граматичні конструкції);
- 2) у списку використаних джерел у кількості 339 найменувань суттєво переважають закордонні джерела (322 латиницею і лише 17 – кирилицею, хоча вітчизняних наукових публікацій за тематикою дисертації є також значна кількість.

Однак необхідно підкреслити, що наведені зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, не знижують значної наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки авторки не підлягають сумніву.

У контексті наукової дискусії до авторки є наступні запитання:

1. Чи асоціюють зміни ліпідного обміну у Ваших пацієнтів із більш тяжким перебігом артеріальної гіпертензії? Чи Ви встановили генетичну детермінація виявлених порушень ліпідного обміну?
2. Що, на Вашу думку, є найбільш домінуючим у впливі на системні гемодинамічні розлади у Ваших пацієнтів: антропометричні чинники, вік, стать, тютюнопаління, сидячий спосіб життя, метаболічні зміни чи генетична (спадкова) схильність?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами проведення первинної експертизи на наявність ознак плагіату та порушень норм і принципів академічної доброчесності комісією Буковинського державного медичного університету дисертації Маріанни Сем'янів «Прогнозування та діагностика артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та молекулярних чинників її несприятливого перебігу» з використанням програмного забезпечення «Antiplagiarism», засвідчила високу унікальність текстових даних – 93%, що засвідчує відсутність фактів академічного плагіату в дисертаційній роботі щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Сем'янів Маріанни Миколаївни «Прогнозування та діагностика артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та молекулярних чинників її несприятливого перебігу» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачкою досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»: з'ясування механізмів розвитку есенціальної артеріальної гіпертензії та покращення діагностики і прогнозування цього захворювання в залежності від

