

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, доктора медичних наук, професора **ХІМІОН Людмили Вікторівни** на дисертаційну роботу **РЕПЧУК Юлії Василівни** на тему "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 ЗВО 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 дисертації

Впродовж останніх років у всьому світі серцево-судинні захворювання (ССЗ) впевнено утримують лідерство серед усіх інших патологій, а тенденція до зростання їх поширеності невпинно набирає обертів. Артеріальна гіпертензія (АГ) нині зберігає одну з провідних позицій у цьому списку і є основною причиною серцево-судинних катастроф, які обумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення. До того ж особливої уваги заслуговує той факт, що більше половини пацієнтів з есенційною АГ (ЕАГ) – це особи працездатного віку, стан здоров'я яких суттєво впливає на трудові та економічні резерви країни.

За даними різними наукових досліджень вивчено чимало механізмів та факторів, що сприяють стійкому підвищенню артеріального тиску (АТ). Проте не втрачає своєї актуальності подальше вивчення механізмів розвитку АГ, в тому числі і генетичних, задля покращення проведення вторинної профілактики.

Враховуючи вище зазначене, дисертаційна робота Репчук Юлії Василівни є надзвичайно актуальною та своєчасною.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету: "Гемодинамічні, метаболічні, генетичні особливості артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом типу 2: ефективність комбінованої антигіпертензивної, метаболітропної та вазоактивної терапії на стаціонарному і амбулаторному етапах лікування" (номер державної реєстрації 0113U0040370, 01.2013-12.2017 рр), а також НДР "Удосконалення діагностики, прогнозування та профілактики окремих захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу" (номер державної реєстрації 0118U001194, 01.2018-12.2022 рр). Дисертантка є співвиконавцем фрагментів обох НДР.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні та ґрунтується на достатній кількості сучасних методів досліджень та аналізі даних. На основі проведеного статистичного аналізу даних отримані обґрунтовані результати та зроблені висновки, які логічно впливають з результатів дослідження та відповідають меті та завданням роботи.

Дисертанткою опубліковано 18 праць, з них 5 статей, які 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 року №44. З них 2 статті опубліковані у закордонних виданнях, які індексуються у бібліографічних базах Scopus та Web of Science Core Collection, 3 статті у фахових виданнях України (з них 1 - одноосібна), а також 13 тез, які опубліковані у матеріалах вітчизняних та зарубіжних з'їздів та конгресів. Усі

опубліковані праці висвітлюють основні результати власних досліджень, завершуються висновками, які повністю відображають їх завдання.

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

Ціла низка результатів і висновків, які з них слідують були отримані вперше і мають високий ступінь наукової новизни. Вперше отримані дані про тяжчий перебіг ЕАГ у носіїв *T*-алеля (особливо *TT*-генотипу) гена *AGT* (*rs699*). До того ж встановлено, що у носіїв *T*-алеля гена *AGT* (*rs699*) перебіг ЕАГ характеризується частішим обтяженням спадковості за серцево-судинною патологією, понаднормовими показниками обводу талії і співвідношення обводу талії до обводу стегон, а також підвищеним ризиком гіповітамінозу 25(ОН) D.

Вперше встановлено зв'язок носійства мінорних алелей аналізованих генів з підвищеним ризиком дисліпідемії за різними показниками. Дисертанткою поглиблено наукові дані щодо зв'язку ожиріння та вітаміну D у хворих на АГ з урахуванням алельного стану генів. Встановлено також вірогідний зв'язок генів *AGT* (*rs699*) та *VDR* (*rs2228570*) з показниками мінерально-гормонального обміну.

Результати дисертаційного дослідження опубліковані в реферованих журналах, також були представлені у вигляді доповідей на фахових наукових конференціях в Україні та закордоном. Публікації повністю перекривають і вирішують завдання, що були поставлені в дисертаційному дослідженні.

Таким чином дисертаційне дослідження Репчук Юлії Василівни виконане на високому науково-методичному і методологічному рівнях. Результати і положення дисертації, які виносяться на захист відповідають всім вимогам положення на здобуття наукового ступеню доктора філософії, є обґрунтованими та логічними, мають високий ступінь наукової новизни та практичне значення.

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

Дисертаційна робота Репчук Юлії Василівни на зазначену вище тему базується на вивченні результатів глибокого і всебічного обстеження 100 хворих на ЕАГ та 60 практично здорових осіб контрольної групи із використанням сучасних, інформативних методів дослідження, які відповідають поставленій меті та завданням. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, відповідають вимогам до такого виду досліджень. Високий рівень обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність забезпечені:

- використанням комплексу сучасних, відповідних меті методів дослідження: клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних;
- здійсненням верифікації діагнозів згідно з уніфікованими клінічними протоколами та сучасними європейськими рекомендаціями; відповідністю міжнародним вимогам GLP, GCP проведення досліджень за участю людини та Хельсінської декларації про права людини та біомедицину.
- використанням широкої джерельної бази за темою дисертації та достатнім масивом аналітичних даних (список використаної літератури складається з близько 250 джерел);
- апробацією отриманих результатів на науково-практичних конференціях різних рівнів, у тому числі й міжнародних.

Факти, які б свідчили про недостовірність наведеної в дисертації інформації не виявлені.

**Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння
здобувачем методологією наукової діяльності**

При оцінці рівня виконання поставленого завдання необхідно зазначити, що особистий внесок здобувачки в отриманні наукових результатів є основним і полягає в самостійній розробці основних

теоретичних та практичних положень роботи, проведенні патентно-ліцензійного пошуку, аналізу наукової літератури з даної проблеми. Дисертанткою самостійно виконаний весь необхідний об'єм клінічних та лабораторно-діагностичних обстежень хворих на ЕАГ та осіб групи контролю, а також проведено всі етапи аналітичної обробки матеріалу та узагальнення отриманих результатів.

Поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертантка оволоділа необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи Репчук Ю.В. суттєво доповнюють патогенетичні механізми появи та тяжчого перебігу ЕАГ з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників ризику, поліморфізму генів ангіотензиногену (AGT/ T704C/ rs699) та рецептора вітаміну Д (VDR / FokI / rs2228570), що дозволяє цілісно та ґрунтовно відобразити проблему дослідження на сучасному науковому рівні.

Науково-практичне значення результатів роботи для працівників галузі охорони здоров'я полягає у тому, що з метою вчасного проведення профілактики запропоновано виокремити групи високого ризику тяжчого перебігу ЕАГ, куди варто віднести пацієнтів з ожирінням, обтяженою спадковістю за серцево-судинною патологією, курців, пацієнтів з дисметаболічними розладами, особливо за наявності в їх геномі Т-алеля, гена AGT (rs699) та/або А-алеля гена VDR (rs2228570).

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація написана українською мовою за класичною структурою та побудована відповідно до сучасних вимог, затверджених Наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року. Наукова робота викладена на 248 сторінках, обсяг основного тексту якої становить 160

сторінок та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку джерел літератури, який включає 249 найменувань. Дисертація проілюстрована 52 таблицями, 62 рисунками та містить 10 додатків, що не перевантажують, а вдало доповнюють викладений матеріал.

Анотація дисертаційного дослідження, викладена українською та англійською мовами, у стислій формі відображає основні наукові положення та результати дисертаційного дослідження, що вдало демонструє цінність та сутність наукового дослідження.

У вступі чітко та лаконічно висвітлені актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, а також зазначено про особистий внесок науковця та інформацію про апробацію матеріалів дисертації на вітчизняних та міжнародних науково-практичних заходах.

Перший розділ є оглядом сучасної літератури за напрямом дисертації та написаний у відповідності до мети та завдань дослідження, є глибоким, змістовним, складається з 3 підрозділів, які відображають основні напрямки досліджень з проблеми, що вивчається. У першому підрозділі детально відображено сучасні уявлення про розвиток та прогресування ЕАГ з урахуванням модифікованих та немодифікованих чинників ризику, що знайшли своє логічне продовження у другому підрозділі, де висвітлені молекулярно-генетичні аспекти розвитку недуги. Третій підрозділ присвячений обговоренню сучасних методів діагностики та прогнозування гіпертонії.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» чітко описано дизайн дослідження, сучасні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи з посиланням на загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи щодо дотримання основних вимог біоетики.

У третьому розділі «Клінічні фенотипи, метаболічно-гормональні предиктори та генетичні чинники формування і перебігу артеріальної

гіпертензії» широко представлені результати клінічного обстеження пацієнтів з акцентом на клінічно-демографічні та метаболічно-гормональні предиктори тяжкості перебігу ЕАГ та ожиріння. Також висвітлено роль генів ангіотензиногену (rs699) та рецептора до вітаміну Д (rs2228570) у розвитку та перебігу АГ.

Четвертий розділ «Біохімічно-молекулярні взаємодії у реалізації метаболічних розладів, гормонального дисбалансу, змін рівня вітаміну Д та іонізованого кальцію у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію» описує біохімічні зміни, метаболічно-гормональний, іонний дисбаланс за гіпертонічної хвороби залежно від генетичних predisпозицій.

У п'ятому розділі «Кореляції показників у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів VDR (rs2228570) та AGT (rs699)» висвітлені результати ґрунтовно проведеного кореляційного аналізу окремих клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від алельного стану досліджуваних генів.

У шостому розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертантка проводить аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження з результатами інших дослідників, вдало порівнює свої результати з їхніми даними, що свідчить про обізнаність здобувача в питаннях наукового дослідження.

Висновки, сформульовані автором, логічно впливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають меті та завданням дослідження, побудовані за змістом дисертації.

Бібліографічний список використаних джерел містить 249 джерел, з яких 19 - кирилицею та 230 - латиницею. Бібліографічний опис використаних джерел оформлений згідно «Вимог до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Завершують рукопис Додатки до дисертації, які теж оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року і містять список публікацій

здобувача за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації та 8 актів впровадження. Кожен з розділів власних досліджень підкріплений публікаціями, де чітко визначений вклад здобувача - збір та обробка даних, їх аналіз та написання статей. Результати дослідження опубліковані в рецензованих журналах високого рівня та апробовані на українських і міжнародних науково-практичних конференціях і конгресах.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Матеріали дисертації можуть бути використані в науковій роботі, навчальному процесі та практичній лікарській діяльності, що підтверджують отримані здобувачкою акти впровадження. Результати досліджень впроваджено в практику лікувальних закладів практичної охорони здоров'я міст Чернівці, Тернопіль, Ужгород, а 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.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

У процесі аналізу дисертаційної роботи виникли зауваження, пов'язані з наявністю окремих неважко оформлених граматичних конструкцій та пунктуаційних помилок, ознак дублювання показників з таблиць у тексті дисертації, що в цілому не впливає на теоретичне та практичне значення отриманих результатів, оскільки поставлені мета та завдання наукової праці були вирішені.

У ході проведення наукової дискусії хотілося би отримати відповідь на декілька питань:

1. Ви вивчали у Вашій роботі вплив поліморфізму генів AGT і VDR, як немодифікованих чинників ризику, на появу ожиріння. Яким чином ці гени залучені до розвитку даної патології?
2. У своїй роботі Ви вказували на асоціацію зміни показників мінерального обміну з тяжкістю АГ. На Вашу думку, як впливає гіпокальціємія та гіповітаміноз Д на перебіг АГ?

Відсутність порушення академічної доброчесності

Комісія Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) провела первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Репчук Ю.В. на тему «Покращання діагностики і прогнозування тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням модифікованих та немодифікованих предикторів» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism». В результаті перевірки було встановлено унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (97%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Репчук Юлії Василівни, на тему «Покращання діагностики і прогнозування тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням модифікованих та немодифікованих предикторів», що виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Лариси Петрівни Сидорчук і представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю – 222 Медицина, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, що спрямоване на вирішення актуальної задачі терапевтичних галузей медицини – підвищення ефективності ранньої

діагностики появи та тяжчого 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».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри сімейної медицини

Національного університету охорони

здоров'я України імені П.Л.Шуїчки,

доктор медичних наук, професор



Людмила ХІМІОН

Дата: 19.10.2022



Учений секретар
19.10.2022