

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри загальної практики - сімейної медицини, фтизіатрії та пульмонології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора медичних наук, професора Коржа Олексія Миколайовича на дисертаційну роботу *Репчук Юлії Василівни* на тему: "Покращання діагностики і прогнозування тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії з урахуванням модифікованих та немодифікованих предикторів", подану 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»

1. Ступінь актуальності теми дисертаційної роботи

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), як і раніше залишаються головною причиною інвалідизації і смертності на планеті, забираючи щорічно 17 млн. життів. Особливістю медико-демографічної ситуації в нашій країні є високий рівень смертності від серцево-судинної патології - в 3 рази вище, ніж в США, Японії і країнах Західної Європи. Цим країнам вдалося досягти вражаючих успіхів в боротьбі з ССЗ за рахунок успішного впровадження на державному рівні комплексних профілактичних технологій. Їх досвід свідчить про необхідність розвитку пофакторного попередження ССЗ на всіх етапах серцево-судинного континууму. Серед усіх факторів ризику (ФР) ССЗ артеріальна гіпертензія (АГ) випереджає всі інші за вкладом в структуру загальної смертності, що зумовлює необхідність її активного раннього виявлення в популяції та розробку підходів до її корекції.

Проблема зростаючої поширеності есенційної АГ (ЕАГ) та пов'язаних з нею ускладнень залишається одним із основних викликів сучасної медицини. В Україні поширеність АГ у 2015 році серед дорослих становила близько 30-45%. За прогнозами експертів, кількість хворих на АГ зростатиме й надалі, досягнувши у 2025 році близько 1,5 млрд осіб або ж навіть третину населення планети.

Недостатньо ефективна рання діагностика ЕАГ та супутніх станів призводить спершу до "прихованого" ураження органів-мішеней (гіпертрофії лівого шлуночка, хронічної хвороби нирок, ураження судин тощо) за відсутності клінічної симптоматики, що

визначає невтішний серцево-судинний прогноз пацієнта та знижує можливості ефективного лікування. З огляду на це, проблема ранньої діагностики генетичних, кардіометаболічних чинників розвитку та тяжчого перебігу ЕАГ у континуумі ССЗ є надзвичайно актуальною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Представлена дисертація є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, а дисертант була їх співвиконавцем: "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) та "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).

У науковій праці чітко та лаконічно сформульовані мета та завдання дослідження, які спрямовані на підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування тяжчого перебігу ЕАГ на підставі вивчення модифікованих та немодифікованих ФР. Формування групи хворих на ЕАГ та контрольної групи проводилося шляхом попереднього комплексного обстеження пацієнтів та використанням сучасних вітчизняних та європейських рекомендацій при встановленні діагнозу. У науковій праці дисертанткою були використані сучасні клінічні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні та статистичні методи дослідження. Отримані результати є обгрунтованими та підсумовані у прикінцевих положеннях роботи - висновках та практичних рекомендаціях, які відповідають головній меті та завданням дослідження. Результати дисертації висвітлені у 5 основних (2 статті - у закордонних виданнях, включених у наукометричну базу Scopus, 3 статті (з яких одна одноосібна) - у фахових виданнях України) та 13 додаткових наукових працях (тези у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій), що в цілому відповідає вимогам до «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 року.

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

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в отриманні цілого ряду цінних доповнень та вперше встановлених даних, які покращують розуміння клініко-патогенетичних механізмів розвитку та тяжчого перебігу ЕАГ. У ході виконання дослідження авторкою вперше встановлена наявність зв'язку поліморфних варіантів генів AGT (rs699) та VDR (rs2228570) з ризиком розвитку тяжчого перебігу АГ, а також з наявністю ожиріння, змінами показників мінерально-гормонального обміну та збільшенням антропометричних показників. Вперше отримано дані про те, що присутність TT-генотипу гена AGT (rs699) у геномі хворого вірогідно підвищує ризик тяжчого перебігу АГ, а також ризик гіповітамінозу Д. Окрім того встановлено, що наявність GG-генотипу гена VDR (rs2228570) у хворих на ЕАГ підвищує ризик гіпокальціємії.

Також дисертанткою доповнено наукові дані про вплив супутньої патології (ожиріння, цукрового діабету) та наявності обтяженої спадковості за ССЗ на ризик появи АГ та розвиток її тяжких форм. До того ж встановлено, що ризик важких форм ЕАГ зростає за наявності зміни показників ліпідного спектру плазми крові. Цінним доповненням також стало встановлення зв'язку між змінами показників мінерального обміну та наявністю ожиріння у хворих на ЕАГ.

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

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

Отримані результати, положення та висновки ґрунтуються на чіткому формулюванні мети та завдань дослідження, ретельному відборі та обстеженні учасників дослідження, використанні сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження (клінічні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні), застосуванні відповідних статистичних методів обробки інформації, що дало

Сформовані у дисертації положення, висновки та рекомендації базуються на достатньому клінічному матеріалі (100 хворих на ЕАГ та 60 практично здорових осіб контрольної групи) із використанням сучасних, інформативних методів дослідження, які відповідають поставленій меті та завданням. Проведені дослідження схвалені Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету на етапі

планування та завершення і відповідають міжнародним вимогам GLP, GCP проведення досліджень за участю людини та Хельсінської декларації про права людини та біомедицину. Статистична обробка матеріалу, котра проведена з використанням сучасних методів статистичного аналізу є переконливою, результати високо достовірними, на підставі чого автор доводила основні положення дисертації і зробила обґрунтовані висновки. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, а висновки є логічним завершенням отриманих результатів. Факти, які б свідчили про недостовірність наведеної в дисертації інформації не виявлені.

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

У ході виконання дисертаційної роботи здобувачем було вирішено всі поставлені завдання наукової праці та належним чином обрано методологію дослідження, що дало змогу отримати відповідні результати дослідження та сформулювати висновки та практичні рекомендації. У процесі виконання дисертаційного дослідження авторка оволоділа необхідними методиками лабораторних та інструментальних досліджень, при роботі з якими чітко дотримувалася існуючих стандартів.

Отже, проаналізувавши дисертаційну роботу Репчук Ю.В, встановлено відповідність результатів дослідження завданням та меті роботи, у ході виконання якої дисертантка виявила глибоке розуміння основних принципів наукової роботи та здатність до аналізу отриманих результатів, що є невід’ємними характеристиками самостійного науковця, який претендує на присудження ступеня доктора філософії.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Молекулярно-генетичне дослідження проведене здобувачем та отримані результати дозволили поглибити розуміння патогенетичних механізмів появи та розвитку тяжких форм ЕАГ за участі поліморфізму генів ангіотензиногену (AGT, rs699) та рецептора до вітаміну Д (VDR, rs2228570). Автором встановлено нові та уточнено і доповнено існуючі найбільш вагомні ланки адаптаційних механізмів імунологічних, гормональних та метаболічних розладів у хворих на ЕАГ з урахуванням предикторів її несприятливого перебігу. Таким чином, теоретичне значення результатів дослідження не викликає сумнівів.

Для практичного використання авторкою запропонований спосіб прогнозування і ранньої діагностики тяжкого перебігу ЕАГ з урахуванням поліморфізму генів AGT (rs699) та VDR (rs2228570), що включає додаткове визначення поліморфних варіантів вище зазначених генів, показників ліпідної панелі та рівня вітаміну Д в крові. Вперше встановлено, що до груп високого ризику слід відносити носіїв мутаційного *T*-алеля гена

AGT (rs699) та/або А-алеля гена VDR (rs2228570) за наявності ожиріння, обтяженої спадковості за ССЗ та дисметаболических розладів. Отримані результати створюють передумови для виявлення осіб, схильних до появи та тяжчого перебігу ЕАГ, що дозволить вчасно проводити вторинну профілактику та запобігти розвитку ускладнень

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота побудована традиційно, викладена на 248 сторінках машинопису та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

У "Вступі" наведена актуальність обраної теми, зв'язок із науковими темами кафедри, сформульовано мету та завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, наведено новизну та практичну значимість, зазначено особистий внесок дисертантки у виконанні роботи, рівні апробації результатів, перелік публікацій за темою, обсяг і структура власне самої роботи.

Розділ "Огляд літератури" містить 3 підрозділи, які ґрунтовно висвітлюють сучасні уявлення про розвиток та прогресування ЕАГ з огляду на наявність чинників ризику, молекулярно-генетичні аспекти її появи, а також сучасні методи діагностики та прогнозування АГ. Дисертанткою опрацьовано достатню кількість сучасних літературних джерел, як вітчизняних, так і зарубіжних науковців.

У розділі "Матеріал та методи" (3 підрозділи) наведено характеристику клінічного матеріалу. Всі дослідження проводилися з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Наведено відомості щодо застосованих методів дослідження (клінічних, молекулярно-генетичних, лабораторних, інструментальних та статистичних). Детально описано методику генотипування методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Наприкінці розділу дисертант описала застосовані методи статистичного аналізу.

Отримані результати власних досліджень висвітлені у трьох розділах. Розділ 3 складається з двох підрозділів, які присвячені клінічно-демографічним, метаболічним, гормональним предикторам тяжкості перебігу ЕАГ та ожиріння, а також ролі генів ангіотензиногену (rs699) та рецептора до вітаміну Д (rs2228570) у розвитку та прогресуванні даної недуги.

Розділ 4 (містить 2 підрозділи) описує біохімічні зміни, ліпідний дисбаланс, гіповітаміноз Д та рівень паратиреоїдного гормону за гіпертонічною хворобою залежно від

генетичних предриспозицій, а також ризику метаболічно-гормональних розладів та іонного дисбалансу у хворих на ЕАГ з урахуванням генетичних предикторів.

Розділ 5 присвячено зв'язку клінічних, антропометричних, анамнестично-демографічних, біохімічних, метаболічних та гормональних параметрів у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану генів *AGT* (rs699) і *VDR* (rs2228570), для чого був виконаний кореляційний аналіз.

Дисертація завершується аналізом та узагальненням отриманих даних, який містить стислий виклад основних положень дисертації, порівняння власного фактичного матеріалу з результатами світових досліджень.

Висновки досить конкретні, відповідають завданням, впливають із результатів дослідження, обґрунтовані і достовірні, відрізняються новизною.

Наведений список використаних джерел налічує 249 найменувань, з яких 19 - кирилицею та 230 - латиницею, складений відповідно до Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 "Про затвердження Вимог до оформлення дисертації" додатку 3 (із змінами та доповненнями, внесеними згідно з Наказом МОН №759 від 31.05.2019 та Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 "Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії"), за абеткою.

Роботу завершують 10 додатків, де наведено список публікацій дисертанки за темою, із зазначенням особистого внеску та відомості про апробацію роботи. Також наведено скан-копії 8 актів упровадження у практичну охорону здоров'я та навчальний процес закладів вищої освіти.

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Отримані результати наукової праці мають важливе практичне значення, про що свідчать отримані дисертанткою акти упровадження. Результати досліджень впроваджено в науково-дослідну роботу і навчальний процес на кафедрах сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та кафедрі сімейної медицини і амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету. На вагоме практичне значення отриманих результатів наукової роботи вказують акти впровадження 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»).

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Вагомих зауважень щодо суті наукової роботи та викладення матеріалу немає. Побажання дисертанту: уникати двозначних висловів, звернути увагу на можливість застосування більш лаконічних висловлювань. Основні наукові положення автора не підлягають сумніву.

Під час аналізу змісту роботи та вивчення матеріалів дисертації у порядку наукової дискусії з'явилися наступні запитання:

1. У вашій доповіді йшлося про підвищений ризик розвитку АГ за наявності супутньої патології. Який механізм тут має місце, на Вашу думку?
2. На Вашу думку, як пов'язана гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи із гіповітамінозом Д, гіперпаратиреоїдизмом та гіпокальціємією?

10. Відсутність /наявність порушення академічної доброчесності в дисертаційній роботі

Експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі Репчук Юлії Василівни, виконана у Буковинському державному медичному університеті за допомогою програмного забезпечення "Antiplagiarism", засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (97 %), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

11. 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», 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 були вирішені мета та завдання дослідження з чітким формулюванням висновків та практичних рекомендацій. Робота, представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії, відповідає вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи, затверджених наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року.

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», а Репчук Юлія Василівна заслугоує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Двадцять першого жовтня дві тисячі двадцять другого року

Офіційний опонент:
завідувач кафедри загальної практики
- сімейної медицини, фтизіатрії та
пульмонології Харківської медичної
академії післядипломної освіти,
доктор медичних наук, професор

19.10.2022



Олексій КОРЖ

Місто Київ, Україна двадцять першого жовтня дві тисячі двадцять другого року.
Я, Шаловінська Ю.В., приватний нотаріус Київського міського нотаріального округу, засвідчую справжність підпису Коржа Олексія Миколайовича, який зроблено у моїй присутності.

Особу Коржа Олексія Миколайовича, який підписав документ, встановлено, його дієздатність перевірено.

Зареєстровано в реєстрі за № 287

ПРИВАТНИЙ НОТАРІУС

