

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОЇ ОПОНЕНТКИ**

докторки медичних наук, професорки, завідувачки кафедри загальної  
практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького  
державного медичного університету

**МИХАЙЛОВСЬКОЇ НАТАЛІ СЕРГІЇВНИ,**

на дисертаційну роботу 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 відповідно до наказу 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.** Хронічні неінфекційні захворювання  
(НІЗ) є важливою проблемою громадського здоров'я у всьому світі та в Україні  
зокрема, оскільки вони є провідною причиною смертності та інвалідизації  
населення. Серед них артеріальна гіпертензія – найпоширеніше захворювання  
серцево-судинної системи, яке є фактором ризику кардіоваскулярних подій  
та пов'язаних з ними летальних наслідків. За даними ВООЗ у 2021 році світі  
налічується понад 700 мільйонів людей із есенційною артеріальною  
гіпертензією (ЕАГ). За даними центру статистики МОЗ України на артеріальну  
гіпертензію страждає близько 30% дорослого населення.

Найефективнішим способом зменшити тягар цього НІЗ, є запобігання  
його розвитку шляхом модифікації поведінкових факторів ризику, а саме:  
куріння, вживання алкоголю, надмірного споживання солі, недостатньої  
фізичної активності, надмірної ваги та ожиріння, а також нездорового

харчування. Результати дослідження STEPS, яке було вперше проведено в Україні у 2019 році, сформували об'єктивну точку зору на поточну ситуацію щодо поширеності факторів ризику НІЗ серед дорослого населення країни та дозволили визначити підходи до профілактики та боротьби з НІЗ в Україні найближчими роками.

Однак, як відомо, є ціла низка інших менш досліджених несприятливих чинників, що визначають серцево-судинний ризик у хворих з АГ, зокрема імунологічно-метаболических та молекулярно-генетичних. Необхідно зауважити, що генетичне підґрунтя дисфункції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи активно вивчається упродовж останніх десятиліть як в Україні, так і у світі загалом, однак остаточні наукові висновки про метаболічні та генетичні чинники ЕАГ та їх зв'язок з розвитком і прогресуванням цього захворювання потребують проведення подальших наукових досліджень.

Все вищезазначене свідчить, що обрана дисертанткою тема дослідження є актуальною, своєчасною та значущою з наукової та практичної точки зору.

**Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота є фрагментом виконана у відповідності з планом комплексної науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету «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, термін виконання 01.2018-12.2022 рр). Авторка є виконавицею окремих фрагментів зазначеної НДР.

**Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні із використанням високоінформативних методів дослідження. У роботі чітко та лаконічно сформульовані мета та завдання дослідження, які спрямовані на покращення діагностики та прогнозування ЕАГ з урахуванням особливостей

клінічного перебігу, метаболічно-гормональних розладів, поліморфізму генів рецептора вітаміну D (*VDR*, *FokI*, *A/G*, rs2228570) та ангіотензину II рецептора 1-го типу (*AGTR1*, *1166A>C*, rs5186), а також інших супутніх чинників ризику. Формування дослідної групи проводилося відповідно до вітчизняного протоколу (Наказ від 24.05.2012 р. № 384) та рекомендацій Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2018). З метою вивчення механізмів розвитку ЕАГ авторка використовувала у науковій праці сучасні клінічні, біохімічні, колориметричні, ензиматичні, потенціометричні, імунохемілюмінісцентні, генетичні, інструментальні та статистичні методи дослідження. Отримані результати цілком обґрунтовані у висновках та практичних рекомендаціях, які відповідають меті та завданням дослідження.

Результати дисертації повністю висвітлені у 18 наукових працях, з них 6 статей (2 статті – у фахових виданнях України, 3 – у закордонному виданні, що включено до наукометричної бази Scopus, 1 стаття – у закордонному виданні, що включено до наукометричної бази Web of Science) та 12 робіт 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.

**Наукова новизна дослідження та представлених результатів.** Вперше в результаті дослідження дисертанткою встановлені нові клініко-патогенетичні особливості перебігу ЕАГ з урахуванням дисметаболических розладів, рівня вітаміну D, паратиреоїдного гормону, поліморфізму генів *VDR* (rs2228570) та *AGTR1* (rs5186), ліпідної панелі, статі та супутніх факторів ризику.

Авторкою уперше проаналізовано частоту мутації генів *VDR* (rs2228570) та *AGTR1* (rs5186) у популяції мешканців Північної Буковини. Поєднання мінорних алелей генів, що досліджувалися, дозволило встановити, що С-алель *AGTR1* / *AA<sub>VDR</sub>*, С-алель *AGTR1* / *AG<sub>VDR</sub>* підвищує ризик появи ЕАГ у

популяції у понад 3 рази ( $OR=3,36$ ;  $p=0,015$ ). Проте, поєднання диких алелей у гомозиготному стані ( $AA_{AGTR1}/AA_{VDR}$ ) має протективний ефект ( $OR=0,42$ ;  $p=0,05$ ).

У роботі набула подальшого розвитку теорія метаболічних розладів у патогенезі ЕАГ, а саме уточнено, що зниження вмісту вітаміну D крові асоціюється із тяжчим перебігом ЕАГ та зі збільшенням частоти реєстрації ожиріння, більшим обводом талії, особливо у носіїв С-алеля гена *AGTR1* (*rs5186*), частішою спадковістю за ССЗ. Встановлено, що зниження рівня іонізованого кальцію крові не впливає на рівні АТ, появу ожиріння у хворих на ЕАГ. Вперше встановлено, що відносна кількість осіб із гіперхолестеролемією та підвищеним індексом атерогенності (ІА) домінує у носіїв АА-генотипу та А-алеля гена *VDR* (*rs2228570*) майже у 2,5 рази ( $p<0,05$ ).

Авторкою доповнено наукові дані щодо ролі окремих предикторів розвитку ЕАГ, зокрема уточнено, що зниження вмісту вітаміну D у крові, гіперглікемія, ожиріння 2-3-й ступенів, обтяжена спадковість підвищують ризик ЕАГ у 3 – 15 разів ( $p<0,001$ ). Доведено, що зростання рівня ПТГ крові та гіпокальціємія вагомо не впливають на появу ЕАГ у обстеженій популяції ( $p>0,05$ ). Цукровий діабет 2 типу підвищує ризик ЕАГ понад у 3 рази ( $p=0,009$ ); у курців ризик зростає у 2,5 рази ( $p=0,052$ ), а при збільшенні обводу талії – майже в 4 рази ( $p=0,006$ ). Виявлено, що С-алель гена *AGTR1* (*rs5186*) асоціюється із підвищенням ризику ГХ більше, ніж у 2 рази ( $OR=2,31$ ;  $p=0,011$ ). Генотипи та алелі гена *VDR* (*rs2228570*) не є додатковими чинниками ризику появи ЕАГ у обстеженій популяції загалом.

Вперше уточнено, що дисліпідемія, яка підвищує ймовірність ЕАГ, залежить від алельного стану генів *VDR* (*rs2228570*) та *AGTR1* (*rs5186*), при цьому ризик її виникнення зростає у носіїв С-алеля гена *AGTR1* за гіперхолестеринемії – у 1,5 рази ( $p=0,048$ ), за підвищення ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,58 і 2,12 разу ( $p=0,019$ ,  $p=0,026$ ), відповідно; а також у носіїв А-алеля гена

VDR при гіпертригліцеридемії, збільшенні ХС ЛПНЩ та ІА – у 1,26-1,89 рази ( $p < 0,05$ ) і зниженні ХС ЛПВЩ – майже удвічі ( $p = 0,046$ ).

Здобувачкою встановлено вірогідний зв'язок гена AGTR1 (rs5186) із рівнем АТ та концентрацією ПТГ крові, а також асоціацію гену VDR (rs2228570) із ІА. Виявлено, що рівень вітаміну D в крові вірогідно корелює з масою тіла, зростом, обводом талії, рівнем глюкози, ХС ЛПВЩ, а рівень ПТГ достовірно залежить від співвідношення обводу талії до обводу стегон.

Тому, наукова новизна результатів, висновків та рекомендацій, наведених у дисертації та поданих на захист, є незаперечною.

**Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю відібраних хворих на ЕАГ для дослідження, а саме 100 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів, помірного, високого та дуже високого ССР. Групу контролю склали 60 практично здорових осіб. Тобто, кількість спостережень достатня для отримання вірогідних результатів, а дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини. 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.

Дисертаційна робота виконана на високому методичному рівні, в ході аналізу якої не виникало сумнівів щодо достовірності, валідності та обґрунтованості основних наукових положень.

**Виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.** Поставлене наукове завдання дисертаційної роботи повністю обґрунтоване та базується на достатній кількості клінічних спостережень. Дисертанткою було здійснено фундаментальний огляд українських та закордонних літературних джерел, розроблено методологію дослідження, відбір хворих на ЕАГ загалом для

дослідження, проведено скринінг на відповідність критеріїв включення та виключення із наступним виконанням основних анамнестичних, клінічно-антропометричних обстежень, лабораторних та інструментальних досліджень. Після розподілу пацієнтів на групи залежно від статі, ІМТ, рівня АТ, вітаміну D, поліморфних варіантів досліджуваних генів VDR (rs2228570) та AGTR1 (rs5186), дисертанткою було статистично опрацьовано, проаналізовано та узагальнено отримані дані. На підставі виявлених клінічних змін, показників метаболічно-гормонального статусу, результатів молекулярно-генетичних досліджень, а також супутніх чинників розроблено та патогенетично обґрунтовано нові способи прогнозування і діагностики тяжчого перебігу ЕАГ.

**Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.** У дисертаційній роботі отримано нові науково-обґрунтовані результати, які вирішують актуальне завдання сучасної медицини щодо встановлення і теоретичного обґрунтування нових предикторів більш тяжкого перебігу артеріальної гіпертензії, що дозволило цілісно та ґрунтовно відобразити проблему дослідження на високому науковому рівні. Результати дослідження неодноразово були представлені на наукових форумах і конференціях України, Великобританії, Польщі, Румунії та Греції у форматі усних та постерних доповідей

Практичне значення результатів роботи для працівників галузі охорони здоров'я полягає у тому, що з метою покращення діагностики та прогнозування есенційної артеріальної гіпертензії варто рекомендувати додатково досліджувати показники ліпідної панелі та алельний стан генів VDR, AGTR1, визначати вміст вітаміну D у крові та паратгормону. При цьому, у хворих на ЕАГ при зниженні рівня вітаміну D в сироватці крові та наявності С-алеля гена AGTR1 (rs5186) ризик тяжчого перебігу даної патології зростає майже утричі. У прогнозуванні появи тяжчого перебігу АГ із порушенням ліпідного обміну (гіперхолестеринемії, підвищенні ХС ЛПНЩ та ІА і зниженні ХС ЛПВЩ) до груп високого ризику рекомендовано відносити

носіїв А-алеля гена VDR та С-алеля гена AGTR1. При цьому гіперглікемія є самостійним незалежним чинником ризику АГ і підвищує її ймовірність незалежно від поліморфних варіантів гена AGTR1 (rs5186) та гена VDR (rs2228570) у більш, ніж 3-5 разів.

**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 – 182 сторінки; складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 2-ох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що налічує 339 найменувань, з яких 322 латиницею, 17 – кирилицею. Робота ілюстрована 33 рисунками, 48 таблицями, містить 8 додатків, що вдало доповнюють викладений матеріал.

Анотація дисертаційного дослідження, викладена українською та англійською мовами, у стислій формі відображає основні наукові положення та результати дисертаційного дослідження, що демонструє цінність 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 (огляд літератури) містить три підрозділи, в яких відображено сучасні уявлення про чинники ризику та механізми розвитку артеріальної гіпертензії. Особливих зауважень немає.

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

У третьому розділі «Результати власних досліджень» міститься два підрозділи, кожний з яких завершується стислим узагальненням отриманих результатів. Авторка досліджує асоціацію генів рецептора вітаміну D, ангіотензину II рецептору 1-го типу із розвитком і клінічним перебігом гіпертонічної хвороби та проводить аналіз окремих клінічних, антропометричних та лабораторних показників, як можливих чинників ризику ЕАГ з урахуванням молекулярно-генетичних маркерів.

У четвертому розділі результатів власних досліджень міститься два підрозділи, в яких дисертантка детально описує клінічні, метаболічні, генетичні та гормонально-месенджерні предиктори розвитку і перебігу есенційної артеріальної гіпертензії, аналізує та доводить зв'язок показників. Розділ написаний змістовно і вдало, однак слід відзначити наявність окремих стилістичних та технічних огріхів

У розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» чітко проведено наукове обґрунтування отриманих даних на підставі аналізу сучасних літературних джерел.

Висновки та практичні рекомендації цілком відображають мету дослідження та відповідають поставленим завданням. Список використаних літературних джерел відповідає сучасним вимогам.

**Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.** При опрацюванні матеріалів дисертаційної роботи можна зробити висновок про вагоме практичне значення отриманих результатів наукової роботи, які сьогодні впроваджені в практику діяльність закладів первинної медичної допомоги, лікувально-профілактичних закладів України (м. Чернівці та Чернівецької області КНП «Міська поліклініка №1», КНП «Міська поліклініка №3», КНП «Глибоцький РЦ ПМСД», м. Тернопіль КНП «Тернопільська міська лікарня №2», м. Ужгород ТОВ «Гемо Медика Україна»); а також використовуються на практичних заняттях кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного



університету ім. І.Я. Горбачевського, сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.** Зауважень принципового характеру щодо представленої дисертації немає. У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки.

У процесі рецензування виникли окремі **питання**, на які хотілося б почути відповідь дисертанта у порядку наукової дискусії:

1. Які провідні механізми впливу досліджуваних Вами генів на ризик появи та прогресування есенційної артеріальної гіпертензії?
2. Як обрані для дослідження гени (ген рецептору вітаміну D та ген ангіотензину II рецептору 1-го типу) асоціюються із активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та метаболічними порушеннями, зокрема змінами в ліпідному спектрі?

**Дані про відсутність порушень академічної доброчесності.** Слід відзначити високу унікальність (93%) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі. При перевірці дисертації на наявність за результатами відповідного аналізу «Antiplagiarism» звіту перевірки роботи на наявність ознак академічного плагіату, встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами, назвами вузів. Виходячи із вищевикладеного, дисертантка є ерудованою грамотною науковицею, яка в своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Сем'янів Маріанни Миколаївни на тему: «Прогнозування та діагностика артеріальної гіпертензії з урахуванням метаболічних та молекулярних чинників її несприятливого перебігу», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною

