

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Михайловської Наталії Сергіївни,
завідувача кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

на дисертаційну роботу Воронюк Ксенії Олександрівни

"Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку", подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.074 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, 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

Згідно даних статистики Центру громадського здоров'я МОЗ України, 64% випадків смертей в Україні припадає на серцево-судинні захворювання (ССЗ), що становить 450 000 втрачених життів щороку. Щодо артеріальної гіпертензії (АГ), то дана патологія і нині займає лідируючі позиції статистики серед ССЗ. При невчасній діагностиці та лікуванні АГ призводить до інвалідизації та передчасної смертності населення. Вагомим є той факт, що більше половини пацієнтів з есенційною АГ (ЕАГ) – це люди працездатного віку. Більше того, даний діагноз верифікують все частіше у молоді.

Одним з основних проявів органного ураження у хворих на АГ є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). Ідентифікація ГЛШ є фундаментальним кроком в обстеженні пацієнтів з гіпертензією, оскільки клінічні та епідеміологічні дослідження показали, що цей стан має сильне незалежне несприятливе прогностичне значення.

Оскільки, у науковій праці Воронюк Ксенії вивчаються механізми розвитку як і ЕАГ, так і ГЛШ, які раніше не досліджувалися, то дане дисертаційне дослідження можна вважати актуальним та своєчасним.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація здобувачки належить до науково-дослідної роботи (НДР) 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, 01.2018-12.2022 рр) та є її фрагментом.

Щодо рівня виконання, то дане дисертаційне дослідження виконане на високому науковому рівні, що базується на великій кількості сучасних методів досліджень та ретельному аналізі даних. Отримані результати дослідження, не піддаються сумніву та ґрунтуються на основі проведеного статистичного аналізу. Висновки є послідовними та повністю відповідають меті та завданням роботи.

Дисертанткою опубліковано 19 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. 2 статті опубліковані у виданнях, які індексуються у бібліографічних базах Scopus та Web of Science Core Collection (з них 1 - одноосібна), 3 статті у фахових виданнях України, а також 10 тез та 4 статті, які опубліковані у матеріалах вітчизняних та зарубіжних з'їздів та конгресів. У даних наукових працях повністю висвітлюються основні результати власних досліджень здобувачки з висновками, які повністю відображають їх завдання.

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

Отримані результати та сформульовані висновки, які з них слідують, мають високий ступінь наукової новизни. Не мають аналогів отримані дані про те,

що поліморфні варіанти генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) асоціюють зі зміною структури міокарда і внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ЕАГ: а саме, наявність мутаційного Т-алеля гена AGT провокує збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка в діастолу, товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу та відносної товщини стінки ЛШ. Носії мутаційного Т-алеля гена GNB3 (rs5443) мають більший діаметр аорти, товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу та індекс маси міокарда лівого шлуночка у жінок.

Також авторкою були отримані дані, що поява дисліпідемії частіше виникає у власників СС-генотипу гена AGT (rs4762) за зростанням вмісту тригліцеролів та, погранично, у носіїв Т-алеля гена GNB3 (rs5443) за елевацією рівня ХС ЛПНЩ – на 10,89%. Зміна глікемічного профілю у хворих на ЕАГ не асоціює з поліморфними варіантами генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443). Однак, гіперглікемія підвищує ризик появи ЕГ ЛШ у понад 4,5 рази, а ожиріння майже у 2,5 рази.

Опубліковані праці дисертантки відображають в повному обсязі результати дослідження та допомагають отримати цілісне враження про наукову працю.

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

Дисертаційна робота Воронюк Ксенії Олександрівни на зазначену вище тему базується на вивченні результатів ретельного обстеження 160 учасників наукового дослідження, розподілених на 2 групи: 100 осіб пацієнтів із ЕАГ та 60 практично здорових осіб контрольної групи. Для отримання результатів, досягнення поставленої мети та завдань використано сучасні, інформативні методи дослідження. Сформульовані наукові положення, висновки і рекомендації відповідають вимогам до даного виду досліджень, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44.

Високий рівень аргументованості наукових положень, висновків, рекоме-

ндацій, сформульованих у дисертації, базується на використанні перевірених сучасних методів дослідження: клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних, які легко відтворюються. Робота виконана згідно міжнародних вимог GLP, GCP проведення досліджень за участю людини та Хельсінської декларації про права людини та біомедицину. Авторка верифікувала діагноз ЕАГ згідно з уніфікованими клінічними вітчизняними протоколами та сучасними європейськими рекомендаціями. Використано широку наукову літературно-пошукову базу за темою дисертації із достатнім масивом аналітичних даних. Отримані результати апробовано на науково-практичних всеукраїнських та міжнародних конференціях різних рівнів.

Факти, які були б свідченням недостовірності наведеної в дисертації інформації, не виявлені.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Особистий внесок дисертантки в отриманні наукових результатів є основним та полягає у самостійній розробці теоретичних та практичних положень роботи, аналізі наукової літератури з даної проблеми. Здобувачкою самостійно виконаний весь потрібний обсяг клінічних та лабораторно-діагностичних обстежень хворих на ЕАГ та осіб групи контролю, а також проведено всі етапи аналітичної обробки матеріалу та узагальнення отриманих результатів.

На високому методологічному рівні виконані поставлені наукові завдання. Опановано всі необхідні для рівня доктора філософії компетенції.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані результати дисертаційної роботи Воронюк К.О. вагомо доповнюють та поглиблюють відомості щодо покращання ранньої діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка за ЕАГ, а також прогнозування тяжчого перебігу захворювання відповідно до вмісту у крові сумарних метаболітів вітаміну D (25(OH)D₃), іонізованого Ca²⁺, паратгормону, ліпідного спектру, рівня глюкози

та алельного стану аналізованих генів.

Для працівників галузі охорони здоров'я науково-практичне значення результатів дослідження авторки полягає у можливості проведенні більш комплексної профілактики ГЛШ у хворих на ЕАГ. Також встановлено критерії, які відносяться до предикторів високого ризику розвитку ЕГ ЛШ: Т-алель гена AGT (rs4762) та СС-генотип гена GNB3 (rs5443), особи із тяжчим перебігом ЕАГ за ступенями елевації АТ (САТ/ДАТ $\geq 160/\geq 100$ мм рт.ст.), гіперглікемія, зниження рівня вітаміну 25(ОН)D крові, гіпокальціємія, підвищений вміст ПТГ, а також, жінки із ожирінням та збільшеним ОТ.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Наукова праця Воронюк КО. побудована відповідно до сучасних вимог, затверджених Наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року. Дисертація оформлена за класичною структурою, мова написання – українська, викладена на 232 сторінках, обсяг основного тексту якої становить 148 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 284 найменувань. Дисертація проілюстрована 46 таблицями, 60 рисунками та містить 11 додатків, які вдало доповнюють викладений матеріал.

Анотація дисертаційного дослідження, що викладена двома мовами: українською та англійською, чітко відображає основні наукові положення та результати дисертаційного дослідження, що вдало показує значущість та своєчасність даного наукового дослідження.

У вступі висвітлено: актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, особистий внесок науковиці та інформацію про апробацію матеріалів дисертації на вітчизняних та міжнародних науково-практичних заходах різного рівня.

Перший розділ є оглядом сучасної української та міжнародної літератури

за обраним напрямком теми дисертації, що відображає мету та завдання дослідження. З підрозділи даного розділу чітко та послідовно відображають інформацію згідно основних завдань дисертації, а саме широкий спектр сучасних уявлення про патогенез та прогресування ГЛШ. Другий підрозділ присвячений генетичній детермінації даної патології, що охоплює достатню кількість генів, та їх роль у виникненні даного захворювання. У третьому підрозділі описано сучасні методи діагностики та прогнозування ГЛШ.

Чітко та зрозуміло у другому розділі «Матеріали та методи дослідження» розповідається про дизайн дослідження та використані методи обстеження (клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні), що виконувалися згідно загальноприйнятих світових та українських нормативно-правових документів щодо дотримання основних вимог біоетики.

У третьому розділі «Асоціація генів ангіотензиногену *AGT* (rs4762, 521 C>T) та гуанін зв'язувального протеїну бета-3 *GNB3* (rs5443, 825C>T) зі зміною геометричної моделі міокарда лівого шлуночка за артеріальної гіпертензії» представлені результати клінічного обстеження пацієнтів з наголосом на клінічно-демографічні та метаболічно-гормональні предиктори тяжкості перебігу ЕАГ та ожиріння. У другому підрозділі даного розділу описано вплив молекулярно-генетичних чинників на окремі клінічні показники у хворих на ЕАГ, тяжкість перебігу недуги, а також зміну геометрії міокарда лівого шлуночка (ЛШ), появу ожиріння та метаболічних розладів.

Щодо четвертого розділу «Клінічні, молекулярні та метаболічно-гормональні аспекти змін структурно-функціональних параметрів міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію», то він містить опис залежності змін клінічних, антропометричних, метаболічно-гормональних параметрів та показників мінерального обміну від геометричних моделей ГЛШ, а також, особливості ехокардіографічних параметрів з урахуванням генетичних предикторів, концентрації в крові паратгормону, вітаміну D та іонізованого кальцію.

У п'ятому розділі «Зв'язок ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням генетичних маркерів *AGT* (rs4762) та

GNB3 (rs5443) у хворих на гіпертонічну хворобу» детально описані результати проведеного кореляційного аналізу залежності ЕхоКГ показників із клінічно-антропометричними, демографічними, метаболічними і гормональними параметрами залежно від поліморфних варіантів досліджуваних генів.

Наступним розділом є «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» у якому авторка обґрунтовано проводить підсумок та оцінку отриманих результатів та їх порівняння з результатами інших дослідників, що свідчить про обізнаність здобувача в питаннях наукового дослідження.

Вкінці кожного розділу власних досліджень авторка наводить власні публікації, де викладено оприлюднено наведений матеріал.

З одержаних результатів, авторкою чітко сформульовані висновки, що базуються на одержаних результатах та є науково обґрунтованими, відповідають меті і завданням дослідження; наводяться 2 деталізовані практичні рекомендації для застосування роботи в практичній охороні здоров'я.

Бібліографічний список використаних першоджерел оформлено згідно з Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» і містить посилання на 284 наукові праці, з яких 18 кирилицею та 266 латиницею.

Завершують рукопис додатки до дисертації (11), які теж оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року і містять список публікацій здобувачки за темою дисертації, відомості про апробацію результатів роботи та 9 актів впровадження. У публікаціях авторки, наведених у додатках, чітко визначено її вклад у кожну роботу.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Робота налічує загалом 9 актів упровадження матеріалів дисертації у навчальний процес та практичну лікарську діяльність. Результати досліджень впроваджено в практику лікувальних закладів практичної охорони здоров'я міст Чернівці, Тернопіль, Ужгород, Запоріжжя, а також використовуються в навчальному

процесі кафедр: сімейної медицини Буковинського державного медичного університету; первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики - сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; сімейної медицини і амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету та загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

При аналізі дисертаційного дослідження виявили поодинокі технічні описки та окремі невдало оформлені граматичні конструкції, деякі пунктуаційні неточності. Однак, в цілому, дані факти жодним чином не впливають на теоретичну та практичну цінність отриманих результатів, так як поставлена мета досягнута, а завдання наукової праці вирішені в повному обсязі.

Під час роботи над манускриптом з'явилося кілька питань дискусійного плану:

1. На Вашу думку, яким чином дефіцит вітаміну D впливає на розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію?
2. На Вашу думку, чи нокаут досліджуваних Вами генів (AGT, GNB3), не призведе до зворотного розвитку ГЛШ, чи зменшення принаймні маси міокарда лівого шлуночка?

Відсутність порушення академічної доброчесності

Первинна експертиза на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності проведена комісією 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.) за допомогою програми «Unichek» не виявила недоліків у дисертаційній роботі Воронюк К.О. на тему «Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарді

лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію». Оригінальність текстових даних у поданій роботі становила 96%.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Виконане дисертаційне дослідження Воронюк Ксенії Олександрівни під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Сидорчук Лариси Петрівни на тему «Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарді лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію», представлене на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю – 222 Медицина, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, що спрямоване на вирішення актуальної задачі терапевтичної галузі медицини – підвищення ефективності ранньої діагностики тяжкості перебігу ЕАГ та ГЛШ, що базується на вивченні клінічно-патогенетичних особливостей розвитку даних патологічних станів з урахуванням молекулярно-генетичних, метаболічних та інших вагомих предикторів їх розвитку.

Щодо актуальності, об'єму 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 Воронюк Ксенія Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри

загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

докторка медичних наук, професорка

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА



Солодуненко В.Б.