

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора, доцента кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини закладу вищої освіти Сумського державного університету МОН України **ПСАРЬОВОЇ Валентини Григорівни** на дисертаційну роботу аспіранта кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології **СИДОРЧУКА Андрія Руслановича**

«Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду Сумського державного університету МОН України, утворену згідно з наказом ректора закладу вищої освіти СумДУ №0321-І від 21.04.2023 р. на підставі рішення Вченої ради СумДУ протокол №12 від 13.04.2023 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 ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі, причому більшість асоціює з ускладненнями артеріальної гіпертензії (АГ) внаслідок коронарної хвороби серця (КХС), чи інсульту і понад ¼ цих смертей трапляються в країнах із низьким і середнім рівнем доходу. На жаль поширеність АГ постійно зростає в усьому світі і набирає параметрів неінфекційної пандемії (майже кожен четвертий дорослий у США і понад 30% - в Україні). Хоча існує широкий спектр ефективних варіантів лікування гіпертонії, починаючи від зміни способу життя і закінчуючи різними формами та комбінаціями антигіпертензивних препаратів, насторожує те, що артеріальний тиск (АТ) контролюється (САТ/ДАТ <140/90 мм рт.ст.) лише у <14% дорослих у всьому світі та <8% у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Головна причина такого стану – це пізні звертання за допомогою, що завершується судинними катастрофами (гіпертензивними кризами, мозковими інсультами, чи інфарктами міокарда). Ендотелій судин здатен тривало компенсувати перепади тиску, об'єму,

тощо, підтримуючи належний гемо-реологічний гомеостаз і запобігаючи зазначеним вище гострим судинним катастрофам. Однак, якщо баланс чинників вазодилатації та вазоконстрикції порушується на користь останніх, збільшується синтез ендотеліоцитами прозапальних цитокінів, зростає рівень активних форм кисню, супероксид-радикалів, то рано чи пізно це призводить до дисфункції ендотелію (ДЕ) та підйому системного АТ.

Необхідно зауважити, що якщо мультифакторну етіологію власне АГ доведено, механізми її розвитку доволі ґрунтовно вивчено, а спадкову схильність підтверджено, то питання патогенезу молекулярно-генетичних взаємодій із модифікованими і немодифікованими чинниками ризику за формування ДЕ все ще потребує деталізації і подальших досліджень. Саме такі мало відомі механізми розвитку ДЕ у хворих на АГ і вивчав у своїй науковій роботі здобувач.

Беручи до уваги зазначене вище, можна стверджувати безперечну актуальність теми дисертації, її велику наукову цінність і практичну перспективність.

ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Дисертація Сидорчука А.Р. є завершеною науковою працею, яка виконана на високому науковому рівні та базується на достатній кількості клінічних спостережень (100 хворих на ЕАГ та 48 осіб групи контролю), із використанням сучасних інформативних методів дослідження, багаторівневою статистикою, залученням до аналізу великого масиву літературних першоджерел (загалом 310, з яких 27 – кирилицею та 283 латиницею), що дало автору повністю реалізувати поставлені мету та завдання дослідження.

Здобувачем опубліковано 9 статей: 5 у фахових виданнях України (з них 3 – одноосібно) та 3 – у закордонних виданнях, віднесених до третього квартилю (Q3) згідно з класифікацією SCImago Journal and Country Rank та які індексуються у бібліографічних базах Scopus та Web of Science Core Collection, одна – у фаховому науковому виданні країни-члена Європейського Союзу республіки Польща. Також оприлюднено дані НДР у 12 тезах матеріалів наукових форумів

як зарубіжних (8), так і вітчизняних (4). Загалом сукупність усіх публікацій повною мірою відображає викладені в дисертації основні положення та результати дослідження.

НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА / АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в комплексній оцінці нових даних розвитку ДЕ у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) на підставі аналізу клініко-лабораторних показників, результатів молекулярно-генетичних досліджень, що дозволяє сформулювати групи ризику і спрогнозувати тяжкість ДЕ і перебігу ЕАГ.

Автором встановлено, що у обстеженій популяції мешканців Північної Буковини хворих на ЕАГ мутація генів ендотеліальної оксиду азоту синтази (*NOS3*, rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (*GNB3*, rs5443) у гомозиготному стані зустрічається із частотою майже 17% і 8,5%, що статистично значимо не відрізняється від практично здорових і узгоджується із такою для європеїдної раси. Генотипи та алелі генів *NOS3* та *GNB3* не є предикторами появи ЕАГ та тяжкості її перебігу за рівнем АТ у обстежених. Натомість, наявність у генотипі хворих на ЕАГ *C*-алеля гена *NOS3*, чи *T*-алеля гена *GNB3* підвищує ризик ожиріння майже у 6 і 10 разів; зростає ймовірність появи атеросклеротичних бляшок на сонних артеріях у понад 3,5-10 разів, розвиток ДЕ за зниженням сумарних метаболітів монооксиду нітрогену крові (NO) і зростанням судинного маркера запалення – розчинної молекули адгезії судинних клітин 1 (sVCAM-1). Вперше отримано дані, що у хворих із *C*-алелем гена *NOS3* зростає більше ймовірність дисфункції ендотелію (за низькою транскрипційною активністю гена *NOS3* за рівнем мРНК <0,5 уо), тоді як у пацієнтів із *T*-алелем гена *GNB3* підвищується переважно ризик структурних змін стінок артеріальних судин за товщиною "інтима-медіа" загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА $\geq 0,9$ мм).

Не мають аналогів на сьогоднішній день отримані результати щодо зв'язку показників ендотеліальної функції, ТІМ із експресією гена *NOS3*, метаболічними

змінами (ліпідним спектром, глюкозою крові), АТ, статтю, віком, курінням, тощо, з урахуванням алельного стану генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443).

Все вище зазначене свідчить про безсумнівну наукову новизну отриманих автором результатів та його висновків, оприлюднених у дисертації.

НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні, побудована на комплексному обстеженні 100 хворих та 48 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком. Скринінг на відповідність критеріям включення базувався на сучасних європейських та вітчизняних рекомендаціях (ESH, ESC 2021, Наказ МОЗ України №384, Клінічна Настанова "Артеріальна гіпертензія"). У роботі використано сучасні інформативні методи дослідження (клінічні, біохімічні, колориметричні, ензиматичні, імуноферментні, генетичні, інструментальні та статистично-аналітичні) і кілька рівневий статистичний аналіз, що дало змогу дисертанту вивчити клініко-патогенетичні особливості розвитку ДЕ за ЕАГ, встановити нові та уточнити і доповнити існуючі найбільш вагомими ланками адаптаційних механізмів ДЕ за тяжчого перебігу гіпертензії. Весь фактаж статистично опрацьованих даних автор навів у 54 таблицях і 62 рисунках із повним їх наступним аналізом та інтерпретацією. Загалом дослідження проведено на високому методичному та технічному рівні. Даних, які б свідчили про невірогідність отриманих результатів у ході вивчення дисертаційної роботи виявлено не було. Всі наукові положення, висновки і рекомендації повністю обґрунтовані.

РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Поставлені в дисертації наукові завдання виконані автором на високому науково-методичному рівні: ретельно продумана стратегія дослідження, логічно

побудована методологія та застосовано релевантні методи, включені в структурований дизайн; відбір суб'єктів для дослідження ґрунтувався на чітко окреслених критеріях; використані методи – відтворювані; лаконічно окреслені об'єкт і предмет дослідження; старанно виконано збір даних, їх інтерпретацію; ґрунтовно проаналізовано результати та їх обговорення; ретельно підібрано сучасні літературні першоджерела.

Дисертант опанував методологію наукової діяльності самостійного дослідника: самостійно виконав патентно-інформаційний і літературний пошук, окреслив стратегію дослідження, провів відбір хворих та їх скринінг, розподіл на групи, зібрав клінічний та лабораторний матеріал, опанував клінічно-лабораторно-інструментальними методами, статистично опрацював та проаналізував отримані дані, оформив дисертацію, підготував статті і тези до друку.

Все вище зазначене засвідчує вільне володіння автором методологією наукової діяльності, набутий високий рівень теоретичних знань, умінь, навичок загальних і фахових компетентностей самостійного дослідника, необхідних для наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – "Медицина".

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у суттєвому доповненні наукових даних щодо предикторів появи ДЕ за ЕАГ, а вперше проведене здобувачем молекулярно-генетичне дослідження та отримані результати дозволили поглибити розуміння патогенетичних механізмів за участі генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443). Також уточнено дані про вплив гуморально-метаболічних і епігеномних чинників на розвиток і прогресування ДЕ за ЕАГ.

Практичне значення роботи полягає у тому, що автором вперше запропоновано градацію тяжкості ДЕ шляхом визначення ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВДПА), рівня сумарних метаболітів NO крові і вмісту sVCAM-1 та алельний стан генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443). До груп високого ризику тяжкого перебігу ДЕ за ЕАГ автор рекомендує відносити носіїв

мутаційних *C*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) і *T*-алеля гена *GNB3* (rs5443). Також чітко встановлені чинники ризику тяжчого перебігу власне ЕАГ.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Матеріали дисертації широко впроваджені і використовуються в науковій роботі та навчальному процесі закладів вищої медичної освіти Сумського державного університету МОН України, Буковинського державного медичного університету і Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, ДВНЗ "Ужгородський національний університет" МОН України. Також отримані результати впроваджені в практичній діяльності лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я міст Чернівці, Тернополя, та Ужгорода, про що засвідчують відповідні акти впровадження.

Рекомендується подальше впровадження результатів дисертаційного дослідження як у науково-педагогічний процес, так і практичну лікарську практику.

Також за результатами НДР рекомендую видати монографію адресовану студентам старших курсів медично-біологічного профілю ЗВО, лікарям-інтернам та практикуючим лікарям різних спеціальностей.

ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

За результатами перевірки комісією Сумського державного університету тексту дисертації Сидорчука Андрія Руслановича на тему «Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку» шляхом використання сертифікованого програмного забезпечення «StrikePlagiarism.com» було встановлено високу унікальність (оригінальність) текстових даних (91,67%), відсутність фактів плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних, чи інших ознак порушення академічної доброчесності щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертаційна робота оформлена згідно з вимогами наказу Міністерства освіти та науки України №40 від 12.01.17 року зі змінами та доповненням згідно Наказу МОН України №59 від 31 травня 2019 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Суттєвих зауважень стосовно змісту роботи немає. Зустрічаються поодинокі стилістичні огріхи технічного характеру, орфографічні помилки, які не є принциповими і не впливають на наукову цінність самої роботи.

При знайомстві з рукописом, в порядку наукової дискусії, до автора виникло кілька питань:

1. У Вашій роботі Ви вивчали дисфункцію ендотелію та метаболічні розлади за есенційної артеріальної гіпертензії. Скажіть чи був між ними зв'язок і як його можна пояснити у Ваших пацієнтів?

2. Що на Вашу думку домінує у впливі на розвиток дисфункції ендотелію за артеріальної гіпертензії: системні гемодинамічні розлади, вік, стать, куріння, можливо метаболічні зміни, чи генетична (спадкова) схильність?

3. У продовження попереднього питання: які найбільш вагомні чинники ризику власне есенційної АГ Ви встановили у Вашому дослідженні з урахуванням генетичних предикторів, а які навпаки не впливали на її розвиток?

ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ ПОСТАНОВИ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ ВІД 12.01.2022 РОКУ №44 «ПОРЯДКУ ПРИСУДЖЕННЯ СТУПЕНЯ ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ ТА СКАСУВАННЯ РІШЕННЯ РАЗОВОЇ СПЕЦІАЛІ- ЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ ЗАКЛАДУ ВИЩОЇ ОСВІТИ, НАУКОВОЇ УС- ТАНОВИ ПРО ПРИСУДЖЕННЯ СТУПЕНЯ ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ»

Дисертаційна робота Сидорчука Андрія Руслановича на тему «Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку», 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 було представлено результати нового вирішення одного з важливих завдань медицини – підвищення ефективності ранньої діагностики і прогнозування появи ДЕ за ЕАГ та тяжкості її перебігу на підставі вивчення клінічно-патогенетичних особливостей розвитку даної патології з урахуванням гуморально-метаболічних, гендерних та молекулярно-генетичних чинників.

За актуальністю, об'ємом дослідження та науково-практичним значенням, дотриманням академічної доброчесності, методологічним рівнем 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 її автор Сидорчук Андрій Русланович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

доктор медичних наук, професор,
доцент кафедри внутрішньої медицини
з центром респіраторної медицини
Сумського державного університету
МОН України

Валентина ПСАРЬОВА

