

ВІДГУК ОФІЦІЙНОЇ ОПОНЕНТКИ

докторки медичних наук, професорки, завідувачки кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України **МАРУЩАК Марії Іванівни**, на дисертаційну роботу "Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку" очного аспіранта кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету МОН України **СИДОРЧУКА Андрія Руслановича**, що подана до захисту у спеціалізовану вчену раду Сумського державного університету МОН України, яка утворена відповідно до наказу ректора ЗВО Сумського державного університету за №0321-І від 21.04.2023, на підставі рішення Вченої ради СумДУ, протокол №12 від 13 квітня 2023 року з правом прийняття для 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. Есенційна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) є одним з найбільш поширених хронічних захворювань неінфекційного зхарактеру, причому, як у розвинутих країнах, так і країнах з низьким рівнем життя. Значна частина хворих на ЕАГ страждають на різноманітні ускладнення, серед яких поширеними є інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність, атеросклероз, ниркова недостатність, хронічне порушення мозкового кровообігу, ускладнення цукрового діабету тощо.

Ендотелій судин володіє вазомоторною, антитромбоцитарною, антикоагулянтною, тромболітичною, протизапальною, антиоксидантною та антипроліферативною активностями, йому також належить надзвичайно важлива роль в ангиогенезі. Причини виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕД) при ЕАГ різноманітні й пов'язані, головним чином, з тривало існуючим гемодинамічним перевантаженням резистивних артерій (високою напругою зсуву), гіперактивацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатoadреналової системи та ряду інших нейрогуморальних систем, що виявляється спотворенням дилатуючої реакції ендотелію на звичні стимули, порушенням утворення чи блокадою дії систем брадикініну та ендотеліального чинника релаксації – оксиду азоту. Водночас, існує певна

неузгодженість позицій, оскільки ЕД розглядається одночасно як наслідок ЕАГ і причина.

Слід підкреслити, що генетичні аспекти патології мають особливе значення при ЕАГ. Відома значна кількість генів та їх поліморфних варіантів які доведено впливають на етіологію та плин захворювання, розглядаються різні можливості патогенезу. Водночас, враховуючи складний комплексний патогенез ЕАГ, існуючі знання з цих питань є недостатніми. Зокрема, бракує інформації стосовно ролі та значення ЕД при ЕАГ та генетичної детермінованості цих процесів.

Узагальнюючи вищесказане можна підсумувати наступне. Патогенез ЕАГ є складним, роль ЕД у ньому є не до кінця зрозумілою. Роль генетичних чинників у патогенезі ЕАГ та ЕД є високою, але недостатньо дослідженою. Таким чином, за комплексом ознак, дана дисертаційна робота є актуальною, своєчасною та сучасною.

Дисертація виконана у рамках комплексної НДР кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету МОН України на тему: "Вивчення ролі генетичних чинників у патогенезі мультифакторних хвороб" (номер державної реєстрації 0120U102166, 01.2020-12.2024 рр), співвиконавцем якої був здобувач, що підтверджує її актуальність.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота, без сумніву, відіграє значну роль в розвитку науки і практики в розуміння етіопатогенезу артеріальної гіпертензії, взаємозв'язку з дисфункцією ендотелію та генетичними чинниками. Окрім того, це завершена науково-дослідна праця, що виконана на сучасному науково-методичному рівні. Науковий текст викладено логічно, коректно підібрані аргументи, доведені висновки, дібрані мовно-стилістичні засоби наукового стилю літературною українською мовою.

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертації ґрунтовні, базуються на достатньому дослідницькому матеріалі (148 обстежувані особи, серед яких 100 осіб – це хворі на ЕАГ та 48 – практично здорові особи контрольної групи, релевантні по відношенню до поставлених завдань). Опрацьований масив даних наведений у 54 таблицях та 62 рисунках та детально інтерпретований автором.

Кожен з розділів власних досліджень ретельно підкріплений публікаціями у фахових рецензованих журналах високого рівня. Опубліковано

21 наукову працю за темою дисертаційного дослідження, у тому числі 9 статей, з них 3 – одноосібно, 3 статті – у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus. Результати дисертаційної роботи представлені та обговорені в межах наукової дискусії на вітчизняних та міжнародних наукових форумах високого рівня. Науковий рівень дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій повною мірою відповідає кваліфікаційним критеріям наукового ступеня доктора філософії.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. Основна частина отриманих та приведених у дисертаційній роботі даних є новими, або суттєво розвивають наукові уявлення стосовно явищ та процесів, що вивчаються. Зокрема, у дисертаційній роботі вперше у регіональному контексті визначено та проаналізовано алельний стан генів ендотеліальної синтази оксиду азоту – NOS3 (rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 – GNB3(rs5443) в асоціації з тяжкістю ДЕ та ЕАГ, встановлено особливості гендерного розподілу даних поліморфних варіантів. Вперше визначено рівень гуморальних маркерів дисфункції ендотелію – кінцевих метаболітів NO, sVCAM-1, цілий ряд інших клінічно-лабораторних показників та ліпідний профіль, залежно від поліморфізмів генів *NOS3* (786T>C) та *GNB3* (825C>T). Суттєво доповнено наукові дані стосовно транскрипційної активності гена *NOS3*, параметрів ендотеліальної функції та асоціації з клінічно-лабораторними параметрами. Вперше, у роботі стратифіковані предиктори появи дисфункції ендотелію у хворих на ЕАГ із урахуванням гендерних, метаболічних і гуморальних маркерів та генетично-молекулярних чинників; для чого проведений кореляційний аналіз, ідентифіковані відповідні групи ризику. Отримані наукові дані узагальнюють механізми розвитку ЕД за ЕАГ на основі досліджених індикаторів дисфункції ендотелію, комплексу інтими-медіа сонних артерій, метаболічних порушень, генетичних предиктів та супутніх чинників ризику.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Сидорчука А.Р. ґрунтується на узагальненому досвіді клінічно-лабораторного обстеження 148 осіб з використанням комплексу сучасних клінічних, біохімічних, антропометричних, інструментальних,

генетичних та статистично-аналітичних методів. Застосовані методики є сучасними, повністю адекватними поставленим завданням дослідження. На підставі вище наведеного можна вважати, що дослідження проведені на високому науково-методичному рівні, їх результати обґрунтовані, інформативність та достовірність статистично доведена. Висновки логічно відображають встановлені автором закономірності та реально існуючі наукові факти. Обґрунтованість та достовірність наукових положень та висновків дисертаційної роботи ґрунтується на достатньому обсязі первинних джерел інформації та матеріалів власних досліджень, сучасній статистичній обробці власних даних, оприлюднених у наукових публікаціях.

Виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Як засвідчує аналіз дисертаційної роботи, огляд публікацій за темою дослідження, здобувач демонструє навички вільного оволодіння методологією наукової діяльності, адже склав план та робочу програму дослідження з доббором методів; провів літературний та патентно-інформаційний пошук; підбір матеріалу для досліджень, підбір контингенту хворих та їх поділ на групи дослідження, приймав участь у здійсненні усіх методів дослідження, виконав всі етапи аналітичної обробки матеріалу, узагальнив отримані результати, вів первинну документацію. Здобувачем власноруч створено цифрову базу даних, проведений їх статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку всі наукові публікації, написані розділи та сформульовані основні наукові положення дисертаційної роботи, які виносяться на захист. Окрім одноосібних публікацій, у друкованих у співавторстві роботах, участь дисертанта є визначальною. Спільно з науковим керівником сформульовано концепцію роботи, визначено тему та поставлено наукові завдання. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником, забезпечено впровадження результатів роботи в практику наукових досліджень та академічний процес, що засвідчують відповідні документи, що наведені у додатку.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Теоретичне значення дисертаційного дослідження Сидорчука А.Р. зумовлено розробкою нових наукових положень, що у сукупності сприяють вирішенню важливої та актуальної задачі сучасної медицини – встановлення ролі гуморально-метаболических, гендерних та молекулярно-генетичних чинників у механізмах розвитку дисфункції ендотелію за артеріальної гіпертензії. Автором, на підставі проведеного наукового дослідження встановлено цілий

ряд нових наукових фактів стосовно етіології та патогенезу ЕАГ, що дозволило науково обґрунтувати відповідні наукові положення, висновки та рекомендації.

Зокрема, показано, що розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ЕАГ супроводжується вазоактивними, нейрогуморальними та метаболічними змінами і характеризується вищими рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску, зміною структури стінки артеріальних судин, появою атеро-склеротичних бляшок, зниженою транскрипційною активністю гена *NOS3*, при цьому суттєво зростає ризик тяжчого перебігу ЕАГ. У досліджуваній популяції хворих на ЕАГ, мутація генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) у гомозиготному стані зустрічається із частотою близько 17% та 8%, відповідно, що статистично значимо не відрізняється від практично здорових осіб, а алельний розподіл відповідає європеоїдам і не відхиляється від закону популяційної рівноваги. Вказано, що генотипи та алелі генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) не є предикторами появи ЕАГ та тяжкості її перебігу за рівнем АТ у обстежених. Проте, наявність С-алеля гена *NOS3*, або Т-алеля гена *GNB3* підвищує ризик ожиріння у 6-10 разів, за протективної ролі ТТ- та СС-генотипів відповідних генів. У роботі науково доведено, що досліджувані гени *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) реалізують свій патогенетичний вплив на розвиток і прогресування ендотеліальної дисфункції через спектр судинних, гуморальних та рецепторних сигнальних шляхів. Науково обґрунтовано патогенетичний зв'язок тяжкої ендотеліальної дисфункції, вираженими дисметаболічними розладами у чоловіків. Показано, що ризик метаболічних розладів (дисліпідемії та гіперглікемії) у хворих на ЕАГ не залежить від поліморфізму гена *NOS3* (rs2070744), але залежить від мутаційного Т-алеля гена *GNB3* за протективної ролі СС-генотипу.

Практичне значення дисертаційної роботи Сидорчука А.Р., таким чином зумовлено тим, що вперше науково обґрунтовано та розроблено новий методичний підхід до прогнозування дисфункції ендотелію, діагностики її тяжкості у хворих на ЕАГ залежно від молекулярно-генетичних та гуморально-метаболічних предиспозицій. Наукові положення, результати, висновки та рекомендації дисертаційного дослідження достатньою мірою впроваджені у клініку, науковий та академічний процес про що засвідчують наведені акти впровадження.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота побудована за класичною схемою, відповідно до ДСТУ 3008:2015 та інших нормативних документів, викладена літературною українською мовою

на 260 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 54 таблицями та 62 рисунками і складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, характеристики матеріалу та методів дослідження, розділів результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, рекомендацій, списку літератури та 11 додатків.

В анотації стисло викладені українською та англійською мовою значущі результати роботи. Вступ присвячений розкриттю актуальності вибраного наукового напрямку та послідовно обґрунтовує доцільність проведення дисертаційного дослідження, розкриває основні аспекти дисертації.

Розділ аналітичного огляду літератури, викладений на 24 сторінках, складається з трьох послідовно пов'язаних підрозділів, є достатньо деталізованим. Автором опрацьовано та детально проаналізовано 310 джерел сучасної світової наукової літератури, що дозволило дати вичерпну характеристику сучасного стану вивчення проблематики.

Відбір літературних джерел, їх критичний аналіз засвідчує професійний рівень та наукову підготовку здобувача, який досконало володіє сучасною інформацією стосовно висвітлених у огляді питань. Наприкінці розділу зроблені узагальнення, що дозволяє краще зрозуміти нез'ясовані та маловивчені аспекти цієї проблеми та необхідність проведення даного дослідження. Огляд літератури легко сприймається, написаний літературною українською мовою.

У розділі 2 (Матеріал та методи дослідження) наведено дані стосовно дотримання вимог біоетики та належної практики, дизайну дослідження, дано детальну характеристику обстежених осіб, чітко окреслено критерії включення, з урахуванням яких проводився відбір пацієнтів та критерії виключення. Формулювання діагнозів проведено відповідно до сучасних національних та міжнародних класифікацій. Деталізовано описані сучасні методи дослідження, які були використані здобувачем. Вибір методів є адекватним поставленим завданням. Застосовані аналітичні та статистичні методи повною мірою дозволяють опрацювати та підтвердити отримані наукові дані.

Розділ 3 власних досліджень присвячено висвітленню ролі генів оксиду азоту синтази та гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 у розвитку ендотеліальної дисфункції за артеріальної гіпертензії. Розділ займає 20 сторінок тексту, складається з двох підрозділів, містить багато ілюстративного матеріалу, закінчується висновками-узагальненням та переліком публікацій, у яких викладено результати даного фрагменту дослідження.

Наступний розділ 4 власних досліджень також складається з двох підрозділів, займає 21 сторінку тексту, описує встановлені молекулярно-метаболичні взаємодії у реалізації ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу. Детально описуються отримані клінічно-біохімічні показники, ліпідний профіль, зміни ендотеліальної функції та товщини "інтими-медіа" у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генетичних чинників. Розділ завершується аналітичною оцінкою ризиків клінічних та метаболичних розладів у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від генетичних предикторів. Аналогічно до попереднього розділу присутні висновки-узагальнення та перелік публікацій у яких висвітлені матеріали розділу.

Останній, 5 розділ власних досліджень є найбільшим (понад 30 сторінок), присвячений висвітленню визначених зв'язків між показниками ендотеліальної функції, товщини "інтими-медіа" з клінічно-метаболичними параметрами залежно від поліморфізму генів NOS3 (rs2070744) та GNB3 (rs5443). Розділ рясно ілюстрований, також закінчується висновком та списком друкованих робіт за результатами даного фрагменту роботи.

Розділ Аналізу та узагальнення результатів дослідження присвячений обговоренню основних підсумків роботи, написаний кваліфіковано й аргументовано. Аналіз отриманих результатів проведено з глибоким знанням та розумінням піднятих та розв'язаних у дисертаційній роботі питань хоча з певним нахилом до наукової дискусії. Отримані результати дослідження автор роботи порівнює з даними інших дослідників, наводить важливі дискусійні питання та аргументовано вирішує їх. Даний розділ написаний грамотно у вигляді наукової дискусії з належним та високим рівнем науково-інформаційного супроводу. При цьому здобувач використовує значну кількість провідних зарубіжних джерел наукової літератури.

Висновки та рекомендації повністю відповідають поставленим меті та завданням роботи й узагальнюють інформацію, одержану автором у результаті проведених досліджень та опрацювання й аналізу отриманих даних, мають як наукове, так і прикладне значення. Вони досить розлогі але конкретні. Список літератури з 310 джерел, представляє сучасні авторитетні джерела фахових публікацій, переважно світових. Варто відзначити, що переважна більшість використаних джерел літератури – за останні роки.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Отримані результати наукового дослідження мають

безпосереднє практичне значення для лікарів різних спеціальностей, які відповідають профілю досліджуваних патологічних процесів.

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи можуть бути використані в науковій та науково-педагогічній діяльності кафедр медичних навчальних закладів, у лікувально-профілактичних закладах, при плануванні досліджень по даному напрямку. Отримані автором нові наукові дані мають поповнити джерела навчальної літератури (підручники, атласи, навчально-методичні посібники), а також клінічні настанови, практичні рекомендації для фахівців відповідних профілів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Зауважень принципового характеру щодо представленої дисертації, які би суттєво впливали на наукову цінність, наукове та практичне значення роботи, ставили би під сумнів обґрунтованість та достовірність отриманих результатів – немає. Водночас, ретельний аналіз змісту та оформлення дисертації виявив окремі недоліки: в "Огляді літератури" зустрічаються громіздкі речення, які для кращого сприйняття наведеної в них наукової інформації можна було б спростити; інколи трапляються орфографічні помилки та поодинокі не зовсім вдалі фразеологічні вирази; місцями присутні незначні недоліки форматування тексту.

У контексті наукової дискусії до автора є наступні запитання:

1. На Вашу думку, чи тільки дефіцит синтезу NO може призводити (бути проявом) дисфункції ендотелію, чи можливо його надмірна продукція також є шкідливою для організму? Якщо так, то у яких випадках це буває?

2. На Вашу думку, чи нокаут генів, які Ви вивчали (NOS3, GNB3), не призведе до повного виліковування від артеріальної гіпертензії та зменшить ризик дисфункції ендотелію, метаболічних порушень, тощо?

Слід зазначити, вказані зауваження не носять принципового характеру і не знижують наукового та практичного значення дисертаційної роботи в цілому.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Слід відзначити високу унікальність (понад 91%) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі. Так при перевірці дисертації на наявність за результатами відповідного аналізу за допомогою програми "StrikePlagiarism.com" – звіту перевірки роботи на наявність ознак академічного плагіату, встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових запозичень, а виявлені збіги (8,3%) є часто уживаними

