

## ВІДГУК

доктора медичних наук, професора **МИХАЙЛОВСЬКОЇ Наталії Сергіївни**, завідувача кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, на дисертацію **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, що утворена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Сумського державного університету №0321-І від 21.04.2023 на підставі рішення Вченої ради СумДУ Протокол №12 від 13 квітня 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»

### 1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційне дослідження Сидорчука Андрія Руслановича присвячено вирішенню надзвичайно актуального завдання сучасної медицини – ранній діагностиці та прогнозуванню ураження ендотелію судин при артеріальній гіпертензії (АГ), попередженню можливих судинних катастроф та ускладнень есенціальної АГ (ЕАГ), що чинить колосальний медичний, соціальний та економічний тиск на систему охорони здоров'я та суспільство загалом у більшості розвинутих країн світу.

Відомо, що АГ значно підвищує ризик судинних, серцевих, мозкових, ниркових та інших захворювань і є основною причиною передчасної смерті не тільки в Україні, але і в світі загалом. За даними всебічного глобального аналізу поширеності, лікування та контролю гіпертензії ВООЗ 2021 на планеті живе понад 700 мільйонів людей із нелікованою ЕАГ. Її загальна поширеність у світі серед дорослого населення становить близько 30-45%, а за прогнозами експертів кількість таких хворих збільшиться до 1,56 млрд осіб до 2025 року. Такий невті-

шний прогноз є результатом пізнього звернення за лікарською допомогою, невчасної діагностики та відсутності лікування взагалі або недостатньої його ефективності. Все це призводить до ураження "органів-мішеней", тяжчого / кризового перебігу власне гіпертензії та визначає невтішний індивідуальний серцево-судинний прогноз для пацієнта. Тому важливим є пошук стабільних чинників ризику розвитку ЕАГ, її тяжчого перебігу, уражень "органів-мішеней" та критеріїв їх ранньої діагностики і прогнозування. У зв'язку з означеним вище стало цілком обґрунтованим і доцільним обрання дисертантом тематики дисертаційної роботи щодо покращання ефективності діагностики дисфункції ендотелію (ДЕ) за ЕАГ з урахуванням гуморальних, метаболічних та генетичних маркерів, в якості яких обрано SNP поліморфізми генів ендотеліальної оксиду азоту синтази *NOS3* (786T>C) та гуанін нуклеотид-зв'язуючого протеїну beta-3 *GNB3* (825C>T).

Враховуючи зазначене вище, дисертаційна робота Сидорчука Андрія Руслановича є надзвичайно актуальною, своєчасною та практично значимою.

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

Дисертація виконана на високому науковому рівні, є авторською оригінальною працею, виконаною із використанням сучасних інформативних методів дослідження із достатньою статистичною обробкою та глибоким аналізом отриманих результатів. Робота виконувалась в рамках теми наукових досліджень 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.

Основні положення, висновки та рекомендації у дисертації науково обґрунтовані і базуються на достатньому клінічному матеріалі (148 особи, серед яких 100 хворих на ЕАГ та 48 практично здорових осіб контрольної групи). Статистично опрацьований масив даних наведений в таблицях (54) і рисунках (62) та повністю інтерпретований здобувачем.

Обсяг проведеного дослідження, ретельний патентно-інформаційний пошук, фундаментальний аналіз сучасних вітчизняних та іноземних джерел літератури (310 найменувань, з яких 27 кирилицею, 283 - латиницею), а також отриманих результатів дозволили сформувані обґрунтовані висновки і практичні рекомендації.

Наукові положення дисертації відображені в наукових працях здобувача. За матеріалами дослідження опубліковано 21 наукову роботу, з яких 9 статей (5 – у наукових фахових виданнях України, з яких 3 – одноосібно; 3 статті – у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, віднесених до третього квартилю (Q3) за даними SCImago Journal and Country Rank; одна стаття – у фаховому виданні Республіки Польща), 12 тез наукових доповідей у матеріалах конференцій і конгресів у тому числі з міжнародною участю (8 закордоном).

Науковий рівень представленої на рецензування дисертації та підтверджуючих її публікацій відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

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

Наукова новизна результатів проведених здобувачем досліджень не викликає сумнівів і полягає в наступному:

- автор уперше встановив нові механізми розвитку і тяжкості ДЕ при ЕАГ в асоціації з SNP генів ендотеліальної синтази оксиду азоту *NOS3* (rs2070744) та гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (*GNB3*, rs5443);
- уперше проаналізовано особливості перебігу ДЕ за ЕАГ II стадії з урахуванням клінічно-лабораторних показників, рівня гуморальних маркерів дисфункції ендотелію (сумарних метаболітів NO, розчинної молекули адгезії судинних клітин 1 (sVCAM-1)), ліпідного профілю і статі залежно від алельного стану генів *NOS3* (786T>C) та *GNB3* (825C>T) у популяції мешканців Північної Буковини, а саме: у хворих із C-алелем гена *NOS3* зростає ймовірність низької експресії гена *NOS3* (за рівнем мРНК <0,5 уо) у 69 разів, високого АТ, зростання sVCAM-1 та

зниження метаболітів NO у 2-12 разів. Натомість у пацієнтів із *T*-алелем гена *GNB3* підвищується ризик структурних змін стінок артеріальних судин за ТІМ сонних артерій ( $\geq 0,9$  мм) майже у 3 рази, атеросклеротичних бляшок у 3,5-10 разів і дисметаболических розладів – у 8,5 разів;

- автор доповнив наукові світові дані щодо тяжкості ДЕ і структурних змін артеріальної стінки за товщиною "інтими-медії" сонних артерій (ТІМ), ендотелій-залежною вазодилатацією плечових артерій (ЕЗВД ПА) за ЕАГ, оцінив транскрипційну активність гена *NOS3* за відносним вмістом мРНК у зразках крові та встановив їх зв'язок із клінічно-лабораторними параметрами;

- дисертант вперше стратифікував предиктори виникнення ДЕ у хворих на ЕАГ із урахуванням гемодинамічних, гендерних, метаболічних і гуморальних маркерів та генетично-молекулярних чинників; ідентифікував групи ризику: до груп високого ризику тяжчого перебігу ДЕ слід відносити носіїв мутаційних *C*-алеля гена *NOS3* і *T*-алеля гена *GNB3*;

- автор схематично узагальнив механізми розвитку ДЕ за ЕАГ, доповнюючи їх невідомими раніше і встановленими ним даними, на підставі отриманих індикаторів дисфункції ендотелію, ТІМ сонних артерій, метаболічних порушень, генетичних предиктів та супутніх чинників ризику.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації сформульовані в дисертації повною мірою відображені в опублікованих працях. Матеріали дисертаційної роботи пройшли широку апробацію на наукових форумах вітчизняного та міжнародного рівнів.

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

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, повністю відповідають поставленій меті та окресленим завданням роботи.

Ретельно продуманий і чітко побудований дизайн проспективного, когортного, одномоментного дослідження базується на сучасних верифікованих, відтворюваних методах дослідження (загальноклінічних, біохімічних, антропометричних, імуноферментних, колориметричних, генетичних) і комплексного обстеження 100 хворих на ЕАГ II стадії та 48 практично здорових осіб контрольної групи.

Проведені дослідження схвалені Комісією з питань біомедичної етики Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (СумДУ) на етапі планування та завершення і відповідають міжнародним вимогам GLP, GCP проведення досліджень за участю людини та Хельсінської декларації про права людини та біомедицину.

Кількарівнева статистична обробка матеріалу з використанням сучасних методів ліцензованої комп'ютерної програми Statistica™ 7.0 (Statsoft® Inc), клінічної епідеміології, одно- і та багатofакторного аналізу, кореляційних зв'язків є переконливою, результати високо достовірними, із коректним тлумаченням фактичних даних, належним ілюстративним супроводом (54 таблиці і 62 рисунки), що дає підстави стверджувати, що наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, є достатньо обґрунтованими та вірогідними.

Факти, які б свідчили про недостовірність наведеної в дисертації інформації не виявлені.

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

Поставлені в дисертації наукові завдання реалізовані здобувачем на високому науково-методичному рівні повністю, з опануванням методології наукової діяльності і зазначенням ступеня самостійності виконання роботи: дисертант самостійно поставив мету і завдання дослідження, обрав методи для їх втілення, здійснив інформаційно-патентний пошук, проаналізував наукову літературу, сформував базу дослідження. Провів комплексне клінічне обстеження пацієнтів та практично здорових, брав безпосередню участь в інструментально-лаборато-

рних дослідженнях. Статистично опрацював, проаналізував, узагальнив і оформив отримані дані у вигляді дисертації та опублікував результати самостійно, чи за співавторства, де його творчий доробок є основним.

Зазначене вище засвідчує, що здобувач набув необхідних теоретичних знань, умінь, навичок, загальних і спеціальних (фахових) компетентностей самостійного дослідника, необхідних для доктора філософії і визначених сучасними вимогами вищої освіти третього (освітньо-наукового) рівня за спеціальністю 222 – "Медицина".

## **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

*Теоретичне значення дисертаційної роботи* полягає у розширенні наукових уявлень про нові механізми розвитку ДЕ за ЕАГ залежно від алельного стану генів *NOS3* (786T>C) та *GNB3* (825C>T), метаболічних, гуморальних, епігеномних чинників, змін структури та функції стінок артеріальних судин еластично-м'язевого типу (плечові і сонні артерії). Наукова новизна результатів і висновків, наведених у дисертації та поданих на захист, є безсумнівною.

*Практичне значення результатів дослідження* полягає у тому, що дисертантом запропоновано проводити розподіл хворих за тяжкістю дисфункції ендотелію з метою прогнозування важчого перебігу власне ЕАГ. Також додатково рекомендовано визначати поліморфізм генів *NOS3* (786T>C) та *GNB3* (825C>T) для стратифікації груп високого ризику розвитку помірної і тяжкої ДЕ: до таких відносять носіїв мутаційних С-алеля гена *NOS3* (rs2070744) і Т-алеля гена *GNB3* (rs5443). Це створює передумови для вчасної вторинної, третинної і четвертинної профілактики ДЕ та ЕАГ і проведення персоналізованого лікування.

## **7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці**

Результати проведеного дослідження значно поглиблюють знання щодо механізмів розвитку ДЕ за артеріальної гіпертензії, що дає можливість провести ранню діагностику ДЕ і створити прогнози перебігу власне ЕАГ.

Результати дисертаційного дослідження вже впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України: КНП "Міська поліклініка №1" і "Міська поліклініка №3" Чернівецької міської ради, КНП "Тернопільська комунальна міська лікарня №2" Тернопільської міської ради, ТОВ "Гемо Медика Україна" м. Ужгород.

Основні положення дисертації використовуються також у навчальному процесі кафедр фізіології, патологічної фізіології, сімейної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету МОН України, Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, ДВНЗ "Ужгородський національний університет" МОН України, що підтверджено відповідними актами упроваджень.

Результати дисертаційного дослідження рекомендується і надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес, а також у практичну охорону здоров'я надання первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги.

За результатами дисертаційного дослідження рекомендується підготувати методичні рекомендації та опублікувати монографію для лікарів-інтернів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтів, кардіологів, судинних хірургів.

## **8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому**

Дисертація побудована за класичною схемою: містить вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, розділ з описом власних результатів, їх аналіз та узагальнення, висновки, список використаних джерел та додатки. Дисертація викладена на 260 сторінках друкованого тексту (основний текст складає 160 сторінок), ілюстрована 54 таблицями, 62 рисунками, містить 11 додатків. Наводяться посилання на 310 літературних джерел (27 – кирилицею, 283 – латиницею). Всі розділи дисертаційної роботи написані згідно з вимогами, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки України №40 від 12.01.17 року зі змінами та доповненням «Про затвердження вимог до оформлення дисертації»

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

Розділ "Огляд літератури" (24 сторінки) містить 3 підрозділи. Ґрунтовно висвітлюються сучасні уявлення про фактори ризику ДЕ: роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі серцево-судинних захворювань. Також наводиться місце генетичних факторів у розвитку ДЕ і відомі на методи її діагностики. Дисертантом опрацьовано достатню кількість сучасних літературних джерел, як вітчизняних, так і зарубіжних науковців.

У розділі "Матеріал та методи" 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, лабораторних, інструментальних, молекулярно-генетичних та статистичних). Детально описано методіку генотипування за дослідженими поліморфізмами генів. Наведено алгоритми дослідження ДЕ: ЕЗВДПА, вимірювання ТІМ сонних артерій. Наприкінці розділу описано використані методи статистики.

"Результати власних досліджень" наведено у трьох наступних розділах роботи. Третій розділ (34 сторінки) складається з 2-х підрозділів, кожен з яких є завершеною суб-структурною одиницею. Автор досліджує зв'язок тяжкості перебігу ЕАГ із поліморфізмом двох генів *NOS3* та *GNB3*, а також зміни структури судинної стінки та функції ендотелію з позиції генетичних чинників.

У 4-му розділі (35 сторінок) оцінено молекулярно-метаболичні взаємодії у реалізації ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу, а також проаналізовано ризики клінічних та метаболичних розладів залежно від генетичних предикторів.



У 5-му розділі автор дослідив зв'язки показників ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" з клінічно-метаболічними параметрами з урахуванням алельного стану генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443).

"Аналіз та узагальнення результатів" містить стислий виклад основних положень дисертації, порівняння власного фактичного матеріалу з результатами світових досліджень. *Висновки* досить конкретні, відповідають завданням, випливають із результатів дослідження, обґрунтовані і достовірні, відрізняються новизною. *Практичні рекомендації* чітко визначають умови персоніфікованого підходу до визначення груп високого ризику ДЕ, а також градації її тяжкості.

Список використаних джерел складений згідно діючих вимог.

Роботу фіналізують додатки, які містять список публікацій здобувача за темою дисертації, із вказанням особистого внеску, та відомості про апробацію результатів дисертації. Також наведено скани актів упровадження результатів дослідження у практичну охорону здоров'я та навчальний процес кафедр закладів вищої медичної освіти України.

На додаток слід відмітити глибокий патогенетичний контекст роботи, що реалізується в практичних рекомендаціях для клінічної медицини. Також справляє позитивне враження скрупульозний підхід до аналізу та узагальнення результатів, що вирізняє роботу і підкреслює наукову ерудицію дисертанта.

## **9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Ознак порушення принципів академічної доброчесності не встановлено. Перевірка сертифікованою програмою "StrikePlagiarism.com" у Сумському державному університеті виявила низький коефіцієнт подібності (8,33%), що засвідчує високу оригінальність текстових даних автора. Також при перевірці дисертації не виявлено академічного плагіату, не встановлено фабрикації та фальсифікації даних, чи будь-яких інших проявів академічної недоброчесності.

## **10. 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».

Під час аналізу змісту роботи та вивчення матеріалів дисертації виявлено поодинокі орфографічні помарки та стилістичні неточності формулювань технічного характеру, які не є принциповими і не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

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

1. Ендотелієм судин виробляється низка чинників, які забезпечують тромбоцитарно-судинний, протизапальний, вазодилатуючий гомеостаз. На Вашу думку, які механізми ДЕ є провідними і пошкоджуються найсильніше за артеріальної гіпертензії, які з них Ви дослідили у Вашій роботі?

2. З якою метою і за якими критеріями Ви встановлювали тяжкість дисфункції ендотелію і як це впливало на ризик власне самої есенційної гіпертензії?

**11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 "ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи 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, самостійною кваліфікаційною науковою працею, виконаною на високому методичному рівні, має суттєву наукову новизну, теоретичне та практичне значення, широко оприлюднена в публікаціях та попередньо апробована на форумах із дотриманням академічної доброчесності і повною мірою відповідає 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 № 44 від 12 січня 2022 р. та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а сам здобувач Сидорчук Андрій Русланович за рівнем теоретичних знань, умінь, навичок та компетентностей самостійного дослідника повністю заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина".

### Офіційний опонент:

завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини  
та внутрішніх хвороб

Запорізького державного медико-фармацевтичного

університету МОЗ України

доктор медичних наук, професор



Підтверджую  
пан в. в. в. кадрів Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
20\_\_ р. Підпис *[Signature]*

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА

*Соловйченко В. В.*