

РЕЦЕНЗІЯ

докторки медичних наук, професорки Надії Володимирівни ДЕМІХОВОЇ,

професорки кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології

Навчально-наукового медичного інституту

Сумського державного університету МОН України,

на дисертацію аспіранта кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології **Андрія Руслановича СИДОРЧУКА** "Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку", подану у спеціалізовану вчену раду, створену відповідно до Наказу 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"

Актуальність теми дисертаційної роботи

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи. За оцінками ВООЗ, понад мільярд дорослих людей у віці 30-79 років у всьому світі хворіють на АГ, більшість з них (дві третини) живуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Приблизно 46% дорослих з АГ не знають, що у них є такий стан, тільки менше половини дорослих (42%) з АГ діагностуються та лікуються. І тільки приблизно у 1 із 5 дорослих (21%) із АГ недуга знаходиться під контролем. Оскільки АГ є основною причиною передчасної смерті в усьому світі, то днією з глобальних цілей ВООЗ щодо неінфекційних захворювань є зниження поширеності АГ на 33% у період з 2010 по 2030 рік.

Медико-соціальна значущість АГ визначається не тільки поширеністю, але і первинно хронічним перебігом, невпинним прогресуванням, зростанням показників первинної захворюваності та інвалідності, значними прямими і непрямими економічними втратами, а також зниженням якості життя і скороченням його тривалості.

Тому, профілактика фатальних ускладнень, покращання якості життя пацієнтів та їх прогнозу за АГ, попередження прогресування ураження органів-мішеней на підставі вивчення механізму патогенезу захворювання є надзвичайно актуальним завданням сучасної медицини. У цьому аспекті автор сконцентрувався на пошуку предикторів виникнення АГ, особливу увагу звернув на ендотеліальну дисфункцію.

Ендотелій відіграє фундаментальну роль у функціонуванні серцево-судинної системи, утворюючи природній зв'язок між кров'ю та сусідніми тканинами, регулюючи судинний тонус за допомогою синтезу оксиду азоту, простагландинів та інших релаксуючих факторів. Ендотеліальна дисфункція характеризується вазоконстрикцією, проліферацією клітин і переходом у бік прозапального та протромбічного стану. При АГ, ендотеліальна дисфункція може брати участь у ініціації та розвитку судинного запалення, судинного ремоделювання та атеросклерозу та є незалежним чинником підвищеного ризику серцево-судинних захворювань. Різні стани, такі як порушення стресу зсуву судин, запалення та окислювальний стрес, активація ренін-ангіотензинової системи, описані як важливі патофізіологічні механізми, залучені до розвитку ендотеліальної дисфункції. Варто зазначити, що прояви ендотеліальної дисфункції можуть передувати розвитку АГ. АГ характеризується функціональними та структурними змінами в резистентних артеріях, що призводить до підвищення периферичного судинного опору. Ендотеліальна дисфункція може сприяти підвищенню периферичного опору за допомогою кількох механізмів, що призводить до посиленого звуження та ремоделювання судин (тобто структурних, механічних і функціональних змін) резистентних артерій, що пов'язано з розвитком та ускладненнями АГ.

Автор виділив найбільш значущі питання, що потребують дослідження. Це, зокрема, покращання ранньої діагностики із залученням сучасних біомаркерів ендотеліальної дисфункції, актуалізація превентивних заходів, побудова прогностичних моделей АГ. Також, потребують деталізації та уточнення окремі аспекти патогенезу розвитку дисфункції ендотелію у хворих на АГ з урахуванням різних чинників, молекулярно-генетичних предикторів тощо. Вищенаведене визначає актуальність теми проведеного дослідження, важливість роботи для медичної науки та практики.

Необхідно зауважити, що дане дисертаційне дослідження є частиною комплексної науково-дослідної роботи 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), а дисертант є її співвиконавцем.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота А.Р. Сидорчука є завершеною, самостійно виконаною науковою працею, на високому науковому рівні, базується на достатній кількості клінічних спостережень (100 хворих на АГ та 48 осіб контрольної групи), що є необхідною умовою для реалізації поставлених мети та завдань дослідження.

Методи дослідження є сучасними, повністю адекватними поставленим завданням, обраний науково-методичний підхід, ретельність виконання дослідження підтверджують високий науковий рівень роботи.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених клінічних та експериментальних досліджень та наочно демонструє необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження проведено ґрунтовно із залученням достатньої кількості джерел літератури для порівняння та підтвердження власних даних дослідження. Наукові результати та висновки роботи відображають реально існуючі наукові факти, придатні до відтворення та перевірки.

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

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

Значна інформативність та новизна отриманих результатів в дисертаційній роботі А.Р. Сидорчука є безсумнівною і базується на глибокому аналізі досліджуваного патологічного процесу.

У регіональному аспекті вперше у популяції хворих на АГ Північної Буковини показано частоту зустрічання мутацій генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) у гомозиготному стані та відсутність статистично значимої різниці від контролю. Показано, що наявність у генотипі *C*-алеля гена *NOS3*, чи *T*-алеля гена *GNB3* підвищує ймовірність ожиріння у обстежених майже у 6 і 10 разів, продемонстровано протективну роль *TT*- та *CC*-генотипів генів *NOS3* і *GNB3* відповідно.

У роботі вперше показано залежність від поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443) встановлених нових механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ, з урахуванням метаболічних порушень, рівня розчинної молекули адгезії судинних клітин (sVCAM-1), транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК, статі та супутніх чинників ризику.

Суттєво доповнено існуючі дані щодо механізмів ендотеліальної дисфункції за АГ, які характеризуються вазоактивними, нейрогуморальними та метаболічними змінами та асоціюються із вищими рівнями САТ/ДАТ, зміною структури стінки артеріальних судин, появою атеросклеротичних бляшок із одно-, чи двобічною локалізацією, а також зниженою транскрипційною активністю гена *NOS3* за рівнем мРНК. Предикторами тяжчого перебігу АГ є зміни ендотелію загальної сонної артерії, а також зниження експресії гена *NOS3*. Помірна та виражена ендотеліальна дисфункція підвищують ризик тяжчого перебігу АГ у 3,2 і 5,5 разів.

Уточнено роль генетичних чинників: гени *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) реалізують свій патогенетичний вплив на розвиток і прогресування ендотеліальної дисфункції через спектр судинних, гуморальних та рецепторних сигнальних шляхів.

Дістала подальшу еволюцію теорія метаболічних розладів у патогенезі АГ: дезінтеграція метаболічних процесів характеризується зростанням рівня глюкози, що на тлі гіперхолестеролемії зумовлює елевацію індексу атерогенності, вірогідно тільки у чоловіків. Окрім того, тяжчий перебіг ендотеліальної дисфункції супроводжується збільшенням рівня креатиніну крові, що зумовлює зниження розрахункового показника швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном як у чоловіків, так і у жінок. Наявність у генотипі хворих мутаційного *T*-алеля гена *GNB3* (825C>T) підвищує ризик гіперліпідемії, за протективної ролі *CC*-генотипу.

Вперше показано, що механізми розвитку ендотеліальної дисфункції за АГ реалізуються через асоціацію 786T>C поліморфізму в промоторному регіоні гена *NOS3* зі збільшенням САТ/ДАТ, зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO, зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* та зростанням sVCAM-1, особливо у носіїв мінорного С-алеля (сильніше за СС-генотипу). При цьому дисперсійний аналіз ANOVA не довів асоціації гена *GNB3* (rs5443) із показниками гемодинаміки і параметрами функції ендотелію у обстежених пацієнтів.

Вперше підтверджено зв'язок показників ендотеліальної дисфункції, товщини комплексу інтима-медіа із клінічно-лабораторними змінними залежно від поліморфних варіантів аналізованих генів.

Наукові положення, висновки та рекомендації сформульовані в дисертації повною мірою відображені в 21 опублікованій праці, серед яких 9 статей у фахових виданнях (3 – у закордонних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus, 3 – одноосібно). Матеріали дисертаційної роботи пройшли широку апробацію на наукових форумах вітчизняного та міжнародного рівнів, у т.ч. 8 – закордоном.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та рекомендації достатньою мірою обґрунтовані, базуються на вірно обраному методичному підході, на ретельно статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі, відображають реально існуючі наукові факти. Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними науковими методичними підходами, ретельно продуманим і чітко побудованим дизайном дослідження, достатньою кількістю обстежених хворих, використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи, а також захищено аналітичними методами параметричної і непараметричної статистики.

Найважливіший у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм та характер проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Усі цифрові показники підлягали статистичній обробці, а саме за допомогою створення бази даних у системі Microsoft Excel. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica, Primer of Biostatistics та Excel.

Для вивчення відмінностей між середніми показниками у трьох і більше групах використано однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA із критерієм Fisher. Оцінку маркерів ризику, виконано методами клінічної епідеміології.

Використання даних методів математичного обчислення дає підстави оцінити отримані результати досліджень із позиції доказової медицини, а їх аналіз та отримані наукові положення – як достовірні, чітко сформульовані і в повній мірі аргументовані. Вищезазначене свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційної роботи є обґрунтованими та вірогідними. Необхідно зауважити, що виконане дослідження повністю відповідає вимогам біоетики.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Автором був використаний комплексний підхід до розв'язання наукової проблеми та досягнення поставлених завдань дослідження, що й дало змогу виконати дисертаційну роботу на високому науковому рівні. Дисертант самостійно проаналізував наукову літературу, склав план і дизайн дослідження, виконував лабораторні, а також статистичні методи дослідження. Разом із науковим керівником сформульована ідея і визначена тема дисертації.

Здобувачем особисто написані та проілюстровані всі розділи дисертації, проведена статистична обробка та аналіз одержаних результатів. Висновки та інтерпретація

результатів також проведені власноруч. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, внесок здобувача є пріоритетним.

Усе вищезгадане підтверджує високе оволодіння методологією наукової діяльності, що необхідно для сучасного науковця, необхідних теоретичних знань, умінь, навичок, загальних і спеціальних (фахових) компетентностей самостійного дослідника, необхідних для освітньо-кваліфікаційного рівня доктора філософії.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота А.Р. Сидорчука має суттєве теоретичне значення для науки, оскільки вагомо доповнює існуючі дані патогенезу ендотеліальної дисфункції за артеріальної гіпертензії, значення модифікованих і немодифікованих чинників у прогресуванні гіпертензії, відкриває нові перспективи у проведенні нових досліджень.

Практичне значення полягає у тому, що науково обґрунтовано та запропоновано нові способи прогнозування ендотеліальної дисфункції за АГ і діагностики її тяжкості залежно від молекулярно-генетичних та гуморально-метаболических предиспозицій. Результати дослідження впроваджені у клінічну практику лікувальних установ міст Чернівці, Тернополя та Ужгорода, про що засвідчують відповідні акти впровадження.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці

Результати дисертаційного дослідження А.Р. Сидорчука значною мірою розширюють існуючі уявлення про патогенетичні механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ. Таким чином, отримані наукові дані можуть бути використані як у практичній діяльності лікувально-профілактичних установ різного профілю, а також у навчальному процесі ЗВО при підготовці майбутніх фахівців за спеціальністю 222 "Медицина".

За результатами дисертаційного дослідження рекомендується опублікувати монографію для студентів старших курсів медичних ЗВО, лікарям-інтернам, практичним лікарям та науковцям у галузі медицини.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Комісія ЗВО Сумський державний університет МОН України провела первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі А.Р. Сидорчука на тему "Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку" та встановила високу унікальність текстових даних та відсутність компіювання, фальшування та інших ознак академічної недоброчесності. Перевірка засвідчила оригінальність поданої роботи у 91,67%, що дозволяє стверджувати про відсутність порушень академічної доброчесності в роботі дисертанта в контексті літературних посилань щодо інших інтернет-ресурсів, джерел та публікацій.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації

Зауважень щодо технічного оформлення дисертації немає. Робота відповідає вимогам 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».

При ознайомленні з роботою та аналізі її змісту зустрічались поодинокі фразеологічні неточності формулювань, а часте застосування аббревіатур дещо утруднює читання, хоча не суперечить вимогам, оскільки вони всі мають розшифровку у списку скорочень. Зазначені зауваження абсолютно не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації та не знижують її високої наукової цінності.

Під час аналізу рукопису в порядку дискусії виникло кілька питань:

1. Беручи до уваги велику констеляцію генів, що асоціюють із активністю РААС та метаболізмом, чому для дослідження Вами було обрано саме ген ендотеліальної оксиду азоту синтази (NOS3) і гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (GNB3)?

2. Чи впливали досліджувані Вами гени NOS3 і GNB3 на ризик появи дисфункції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності), дисертаційна робота Андрія Руслановича Сидорчука на тему: "Механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку" повною мірою відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року №40 "Про затвердження Вимог до оформлення дисертації" та "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 12.01.2022 року №44, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина".

Офіційний рецензент:

професорка кафедри сімейної медицини

з курсом дерматовенерології

Навчально-наукового медичного інституту

Сумського державного університету МОН України

д.мед.н., проф.

" 05 " 06 2023 р.

Надія ДЕМІХОВА

