

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук, професора **Яреми Надії Іванівни** на дисертаційну роботу **Онищук Тетяни Петрівни** «Роль статевих та нейрогормональних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою молодого і середнього віку», подану на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія» до спеціалізованої вченої ради Д.35.600.05 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

1. Актуальність теми дисертації. Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань в Україні і у всьому світі (Коваленко В.М. і співавт., 2019). Серед молодих людей поширеність АГ нижча, ніж у людей похилого віку, однак чим раніше захворювання розвивається, тим більше впливає на скорочення тривалості життя. Найгірший прогноз спостерігається в осіб із високим рівнем артеріального тиску. Навіть невелике зростання артеріального тиску суттєво підвищує ризик розвитку ускладнень в органах-мішенях: міокарді, головному мозку, нирках, периферичних артеріях.

Формування АГ тісно пов'язане з прогресуючим ремоделюванням серця і судин, розвитком гіпертрофії міокарда, збільшенням розміру та маси кардіоміоцитів, виникненням ендотеліальної дисфункції судинної стінки, а також прискореним розвитком системного атеросклерозу. При АГ виникають дистрофічні зміни в кардіоміоцитах і гладеньких м'язах судин, що призводить до порушення морфологічної структури та функції як серцевого м'яза, так і судин.

Патогенез АГ і його розуміння необхідно не лише для розробки нових фармакологічних мішеней, але і для ретельного відбору препаратів, які б для кожного окремого пацієнта були б не тільки ефективними, але і безпечними. З цієї позиції, доволі перспективними є вивчення особливостей дії нейрогормонів –

галектину-3 і альдостерону на формування АГ і як наслідок кардіоределуючих процесів, які виникають на її фоні. Останнє відкриває перспективу для удосконалення прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ, а також для подальших наукових розробок щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і резистентної АГ.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Патогенетичні паралелі між нейрогуморальними, метаболічними й структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції» (№ державної реєстрації 0114U007197). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

3. Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій.

Дисертаційна робота Онищук Т.П. ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі – обстежено 160 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії, осіб чоловічої та жіночої статі молодого та середнього віку, а також 27 практично здорових осіб. Відбір пацієнтів у дослідження відбувався на базі КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради» в період з січня 2016 по квітень 2017 року.

Під час дослідження застосовано сучасні методи діагностики, які включали запис електрокардіограми (ЕКГ) у 12 стандартних відведеннях, добове моніторування АТ (ДМАТ), ехокардіографічне обстеження в різних режимах та визначення структурного стану сонних артерій на підставі оцінки величини товщини інтима-медіа (ТІМ), а також визначення рівнів галектину-3 і альдостерону в плазмі обстежуваних осіб шляхом імуноферментного аналізу. Аналіз отриманих результатів виконано із застосуванням адекватних методів статистики та сучасного

програмного забезпечення. Обрані методи дослідження та їх аналіз цілком та повністю відповідають меті та завданням дослідження.

Таким чином, достатня кількість обстежених пацієнтів, використання сучасних методів статистичного аналізу, високий науково-методичний рівень проведеного дослідження забезпечили логічні та науково-обґрунтовані висновки та рекомендації, що дозволяє вважати наукові положення даної дисертації достовірними та обґрунтованими.

4. Наукова новизна отриманих даних. Наукова новизна дослідження полягає у тому, що авторкою виконано порівняльний аналіз плазмового вмісту альдостерону і галектину-3 в основній групі та у контрольній групі відносно здорових осіб. Встановлено, що достовірно вищий рівень галектину-3 і альдостерону асоціюється із наявністю ГХ і ступенем АГ, дисліпідемією, наявністю і сумарною кількістю факторів ризику та ІМТ. Окрім того, для галектину-3 спостерігали асоціацію вмісту в плазмі із тривалістю гіпертензивного анамнезу, а також з віком пацієнтів. Вперше продемонстрований значиму кореляцію між плазмовим вмістом галектину-3 і альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії і відсутність такого зв'язку в здорових осіб.

З'ясовано, що у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку чоловіча стать і вік асоційовані з більш важкими порушеннями добової регуляції АТ і структурно-функціонального стану серця. Вперше доведено, що вікові відмінності в характері добового моніторингу АТ визначаються у чоловіків, в той час як порушення структурно-функціонального стану серця – у жінок.

У дисертації Онищук Т.П. вперше продемонстровано, що у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку галектин-3 відіграє значну роль у розвитку порушень структурно-функціонального стану серця і сонних артерій, в той час як альдостерон – в процесах циркадної регуляції АТ. Вперше визначені клініко-інструментальні чинники, які асоційовані з відносно високим вмістом галектину-3 і альдостерону у плазмі для даної популяції хворих. Уперше з'ясований клінічний

профіль пацієнтів з різним рівнем галектину-3 і альдостерону та розроблена прогностична шкала непрямого визначення рівнів цих нейрогормонів у плазмі.

5. Практичне значення одержаних результатів. За результатами проведеного дослідження розроблена прогностична бальна шкала непрямого визначення рівня ризику відносно високого (ВВ) і відносно низького (ВН) вмісту галектину-3 і альдостерону в плазмі з використанням простих і доступних клініко-інструментальних показників (при цьому обов'язковими методами обстеження є ЕхоКГ серця і сонних артерій, ДМАТ). Згідно результатів розробленої шкали представляється реальна можливість визначати групи пацієнтів з ВВ, для даної популяції, рівнем галектину-3 ($> 2,4$ нг/мл, 19 і більше балів за шкалою) і альдостерону (> 325 пг/мл, 24 і більше балів за шкалою) і виділяти прогностично несприятливі групи пацієнтів. Такий підхід надає можливість удосконалити стратифікацію перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку, проводити відбір пацієнтів для більш ретельної кардіо- і вазопротекції, що приведе до покращення якості життя і прогнозу перебігу захворювання у цих пацієнтів.

Практична значущість дисертації підтверджується широким впровадженням її результатів у роботу закладів охорони здоров'я України другого та третього рівня, а також у навчальний процес кафедр Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, а також Івано-Франківського національного медичного університету.

6. Структура та обсяг дисертації. Структура дисертації відповідає вимогам ДАК МОН України. Робота побудована за загальноприйнятим типом і складається із анотації українською і англійською мовами, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, 4-х розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Загальний обсяг дисертації 243 сторінки, з яких 156 сторінок основного тексту. Робота містить 48 таблиць та 53 рисунки. Бібліографія містить 229 джерел наукової та спеціальної літератури.

Вступ дисертації містить усі необхідні підрозділи та повністю висвітлює актуальність роботи, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, мету, завдання, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача, наведено інформацію щодо апробації та впровадження результатів дослідження, кількість публікацій, структура та обсяг дисертації.

Розділ 1 (Огляд літератури) викладено на 18 сторінках та містить три підрозділи. У цьому розділі проаналізовано джерела літератури щодо питання структурного ремоделювання серцево-судинної системи у хворих на гіпертонічну хворобу, а саме статево-віковим особливостям та патофізіологічним ефектам галектину-3 і альдостерону та їх роль у розвитку структурного ремоделювання серцево-судинної системи. Матеріал огляду, обрані для аналізу джерела свідчать про глибоке розуміння автором теоретичних та практичних аспектів досліджуваної проблеми.

У *розділі 2 (Матеріали та методи дослідження)* представлено загальну характеристику обстежуваних осіб, розподіл пацієнтів на групи дослідження. Приведено критерії включення та невключення хворих у дослідження. У роботі використані сучасні методи дослідження: антропометричні, загальноклінічні, біохімічні, інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія (М-,В-,Д-режимах), доплерографія сонних артерій, ДМАТ), імуноферментний аналіз (визначення рівня галектину-3 і альдостерону в плазмі), сучасні методи статистичної обробки матеріалу.

Достовірність отриманих результатів роботи, висновків, підтверджена за допомогою адекватних меті численних методів статистичного аналізу. Завдяки застосуванню обраних здобувачем методик, робота відрізняється сучасним і високим науковим рівнем.

У *розділі 3* наведено результати плазмових рівнів галектину-3 і альдостерону в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії молодого і середнього віку в залежності від різних клінічних характеристик. В результаті була визначена позитивна кореляція між високим рівнем галектину-3 і альдостерону та наявністю

дисліпідемії, високим ступенем АГ, збільшенням загальної кількості факторів ризику і ожирінням.

У розділі 4 дисертантка досліджує показники добового моніторингу АТ, структурно-функціональний стан міокарда і сонних артерій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою молодого і середнього віку в залежності від статеві-вікових характеристик. Показано, що у чоловіків з ГХ II стадії молодого і середнього віку, на відміну від жінок, реєструються більш важкі порушення показників ДМАТ, а саме збільшення величин систолічного АТ (САТ) ден, Сер АТ ден, варіабельності САТ (ВСАТ) доб, ВСАТ ден, ВДАТ доб і тенденція до зростання випадків з профілем non-dipper і night-peaker, визначених за динамікою САТ. Найбільш переконливі статеві відмінності в характері добової регуляції АТ зберігались у пацієнтів середнього віку.

Доведено, що найбільш принципові вікові відмінності в структурно-функціональних параметрах спостерігаються у пацієнтів жіночої статі – у жінок середнього, на відміну від молодого віку, визначається суттєве збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП), лівого шлуночка (ЛШ), діаметра аорти, правого шлуночка, товщини міокарда і його маси, величини міокардіального діастолічного і систолічного стресу. Продемонстровано, що із розрахованих показників ЛП і ММЛШ, найбільш тісну асоціацію з віком виявляють саме їх індекси, розраховані на зріст в ступені ^{2,7}. У жінок середнього віку, на відміну від молодого, спостерігається достовірне зменшення випадків з концентричним ремоделюванням і збільшення – з концентричною гіпертрофією ЛШ.

В розділі 5 роботи розглядаються результати вивчення показників ДМАТ, структурно-функціонального стану міокарда та сонних артерій у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмових рівнів галектину-3 і альдостерону.

Доведено, що у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку зареєстрований ВВ плазмовий рівень галектину-3 (> 2,4 нг/мл) і альдостерону (> 325 пг/мл) асоційований з суттєвими змінами структурно-функціональних параметрів серця, більш важким структурно-геометричним ремоделюванням ЛШ (збільшенням

випадків концентричної гіпертрофії ЛШ і зменшенням частоти нормальної геометрії ЛШ), погіршенням діастолічної функції ЛШ, зростанням випадків ригідного і зменшенням частоти нормального типу діастолічного трансмітрального кровоплину, більш важким структурним ураженням сонних артерій.

У ході проведеного аналізу був встановлений більш вагомий патофізіологічний вплив плазмового рівня галектину-3, на відміну від альдостерону, на показники структурно-функціонального стану серця, що може передбачати більш важкий перебіг АГ при підвищенні рівня цього чинника.

Продемонстровано, що плазмовий рівень галектину-3 $>2,0$ нг/мл, на відміну від рівня $\leq 2,0$ нг/мл, супроводжується суттєвим збільшенням розмірів діаметра аорти, правих і лівих камер серця, величини ІММЛШ та зростанням систолічного і діастолічного міокардіального стресу; суттєвим збільшенням випадків концентричної гіпертрофії ЛШ і зменшенням частоти нормальної геометрії ЛШ; збільшенням величини швидкості пізнього трансмітрального потоку V_a , часу ізоволюмічного розслаблення ЛШ IVRT, часу сповільнення раннього діастолічного потоку DT і зменшенням швидкості раннього трансмітрального потоку V_e і співвідношення V_e/V_a ; збільшенням випадків ригідного і зменшенням частоти нормального типу діастолічного трансмітрального кровоплину; збільшенням величини ТІМ і частоти випадків з ТІМ $> 0,9$ мм сонної артерії.

Доведено, що рівень альдостерону > 290 пг/мл, в порівнянні з рівнем ≤ 290 пг/мл, асоціюється лише зі збільшенням індексів розміру/об'єму ЛП, розрахованих на площу тіла пацієнтів.

Розділ 6 присвячений вивченню клінічного образу хворих на гіпертонічну хворобу молодого і середнього віку в залежності від рівня галектину-3 і альдостерону в плазмі за результатами лінійного регресійного аналізу.

Встановлений прямий регресійний зв'язок середньої сили ($R=0,62$) між рівнем галектину-3 і альдостероном у плазмі у хворих на ГХ молодого і середнього віку.

Доведені спільні патофізіологічні особливості та показані принципові відмінності перебігу ГХ II стадії при ВВ рівні галектину-3 ($> 2,4$ нг/мл) і альдостерону (> 325 пг/мл) у пацієнтів молодого і середнього віку.

З'ясовано, що в пацієнтів з ГХ молодого і середнього віку ВВ рівень галектину-3 асоційований, насамперед, з наявністю комплексу метаболічних чинників ризику (ожиріння + дисліпідемія) у поєднанні з множинними ознаками структурно-функціональних змін серцево-судинної системи: наявність концентричної гіпертрофії ЛШ у поєднанні з порушеннями релаксації міокарда (E/e' середнє $> 7,2$) і ознаками гемодинамічного перевантаження ЛП (ІОЛП > 34 мл/м²); наявність структурного ремоделювання сонних артерій (ТІМ $> 0,91$ мм). Найбільш інформативними маркерами ВВ рівня галектину-3 в плазмі виявились наявність абдомінального ожиріння, ТІМ $> 0,91$ мм і ІОЛП > 34 мл/м².

Показано, що у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку ВВ рівень альдостерону асоційований, насамперед, з більш високим рівнем АТ (ступінь АГ ≥ 2 і СерАТд > 107 мм рт. ст.), порушеннями циркадної регуляції АТ (ВСАТн > 15 мм рт. ст. і переважання циркадного профілю non-dipper, визначеного за рівнем САТ) і ЧСС (зростання середньо-нічної ЧСС > 62) у поєднанні з абдомінальним ожирінням і гемодинамічним перевантаженням ЛП (ІОЛП > 32 мл/м²). Найбільш інформативними ознаками ВВ рівня альдостерону можуть слугувати наявність абдомінального ожиріння і циркадного профілю non-dipper, ІОЛП > 32 мл/м².

Отримані дані надають всі підстави розглядати пацієнтів з ВВ рівнем галектину-3 і альдостерону як групу з більш тяжким перебігом ГХ і високим серцево-судинним ризиком, які потребують максимально ефективної персоніфікованої кардіо- і вазопротекції. Розроблені шкали стратифікації ризику ВВ рівня галектину-3 і альдостерону надають можливість виділяти таких пацієнтів.

У розділі «Обговорення та узагальнення результатів дослідження» наведено узагальнення отриманих результатів та їх аналіз у співставленні з роботами інших дослідників. Наприкінці наведено висновки та практичні рекомендації, які відповідають поставленій меті та завданням роботи, та є відображенням основних здобутків роботи.

7. Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких 9 статей (7 – у фахових наукових виданнях України, 2 статті у закордонних періодичних виданнях, 1 з яких входить до міжнародної наукометричної бази даних SCOPUS) та 7 тез у матеріалах конгресів, наукових та науково-практичних конференцій.

8. Недоліки, зауваження та побажання

При аналізі дисертаційної роботи Онищук Тетяни Петрівни визначені окремі і незначні стилістичні і граматичні помилки, що абсолютно не заважають позитивно оцінити проведені дослідження і не несуть в собі принципових недоліків.

9. Запитання

У порядку дискусії пропонуються наступні запитання до дисертанта:

1. Якими патогенетичними механізмами можна пояснити вікові відмінності у профілі добового моніторингу артеріального тиску у хворих чоловічої статі, а порушення структурно-функціонального стану серця – у хворих жіночої статі?
2. Яке патогенетичне обґрунтування взаємозв'язку підвищених рівнів галектину-3 і альдостерону з ІМТ?
3. У науковій літературі є дані ряду авторів, що галектин-3 відіграє роль у порушеннях структурно-функціонального стану сонних артерій. Чи були виявлені атеросклеротичні бляшки у обстежених хворих на ГХ II стадії з відносно високим рівнем галектину-3?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Онищук Тетяни Петрівни «Роль статевих та нейрогормональних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною

хворобою молодого і середнього віку», є завершеною науково-дослідною роботою, яка за актуальністю, науковим значенням, обґрунтованістю висновків і положень повністю відповідає вимогам пунктів 9, 11 і 12 «Порядку присудження наукових ступенів» (затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019 та № 607 від 15.07.2020) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри внутрішньої медицини №1

Тернопільського національного медичного університету

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



Ярема Н.І.

