

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента,

доктора медичних наук, професора кафедри сімейної медицини ФПДО

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України

Скибчика Василя Антоновича

на дисертаційну роботу **Покровської Наталії Костянтинівни**

«Клініко-патогенетичні механізми ендотеліальної дисфункції та роль адропіну і фактора фон Віллебранда при артеріальній гіпертензії у поєднанні з ожирінням»,

представлену в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.087 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Склярів Євген Якович

Актуальність обраної теми дисертації. Захворювання серцево-судинної системи є широко поширеними хворобами сьогодення, котрі посідають провідне місце у структурі смертності та часто стають причиною госпіталізації в Україні та світі. Зростання середнього віку населення, зміна вікової структури, способу життя, пов'язана з гіподинамією, стресом, особливостями харчування, а також нездоровими звичками, такими як тютюнопаління та вживання алкоголю пов'язані зі зростанням кількості пацієнтів з захворюваннями серцево-судинної системи. Додатковими факторами, які мають несприятливий вплив на розвиток та прогресування кардіологічних захворювань є акумуляція надмірної кількості жирової тканини з розвитком ожиріння, а також артеріальна гіпертензія (АГ).

Згідно з даними ВООЗ кількість людей з АГ прогресивно зростає, а також залишається значна частка пацієнтів, які не досягають цільового рівня артеріального тиску, що стає причиною розвитку ускладнень, а саме інфаркту

міокарда, серцевої недостатності, гострого порушення мозкового кровообігу, хронічної хвороби нирок та ін.

Невідкладною складовою патогенезу АГ є ендотеліальна дисфункція, яка є однією з найбільш ранніх станів, котрі передують виникненню АГ. Порушення функціонування ендотелію супроводжується дефіцитом оксиду азоту (NO), який відповідає за вазодилатацію та бере участь у регулюванні артеріального тиску (АТ). Окрім NO важливим газотрансмітером, який сприяє зниженню АТ є гідроген сульфід (H₂S).

Недостатньо вивченою залишається роль адропіну та фактора фон Віллебранда у патогенезі АГ у поєднанні з ожирінням. Дослідження змін концентрацій даних молекул, а також рівня газотрансмітерів допоможе краще усвідомити патогенез даної коморбідної патології, що може мати значення в подальшому для оптимізації діагностики та лікування пацієнтів.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Покровської Н.К. є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування» (державний реєстраційний №0116U004505; 2015-2019 рр.) та «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (державний реєстраційний №0120U002142; 2020-2024 рр.). Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №10-19 від 29 жовтня 2019 року), та уточнена на засіданні Вченої ради факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №03-23 від 25 квітня 2023 року).

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дослідження проводилось у відповідності з принципами Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України. Робота узгоджена комісією з питань етики наукових досліджень експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького.

З метою вирішення дослідницьких питань, дисертанткою було сформульовано мету і відповідно до неї поставлені п'ять завдань. Дисертаційна робота Покровської Н.К. виконана на сучасному рівні на основі принципів доказової медицини згідно визначених критеріїв включення та виключення. До дослідження залучено 146 пацієнтів, яких було розділено на дві основні групи: перша – пацієнти з АГ та надмірною масою тіла ($n=69$) та друга – пацієнти з АГ та ожирінням ($n=55$). 22 особам з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням проведено визначення рівня фактора фон Віллебранда. До складу контрольної залучено 36 практично здорових осіб. Додатково вивчали вплив тютюнопаління та окремих медикаментів (статинів) на клініко-лабораторні параметри, а також рівні досліджуваних показників (L-аргінін, аргіназа, нітрати і нітрити (NO_x), H_2S , адропін та фактор фон Віллебранда).

Достовірність результатів зумовлена використанням методів дослідження, що відповідають меті та завданням дослідження: загальноклінічні з проведенням анкетування, антропометричними замірами, ретельним збором анамнезу захворювання та життя, а також оцінкою когнітивних функцій при проведенні тестування за шкалою MMSE у модифікації С.М. Ковалю, лабораторні (біохімічний аналіз крові; ліпідограма; визначення L-аргініну, аргінази, NO_x та H_2S ; імуноферментний аналіз з визначенням фактора фон Віллебранда та адропіну), інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія), статистичні (Т-критерій Ст'юдента, U-критерій Манна-Уїтні, метод хі-квадрату, коефіцієнт кореляції Пірсона, тест Колмогорова-Смирнова).

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі проведено вивчення та порівняння клініко-патогенетичних особливостей перебігу АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням з врахуванням та аналізом результатів біохімічного аналізу крові (глюкози, загального білірубіну, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, креатиніну, сечовини, калію та натрію), ліпідограми, ехокардіографії, газотрансмітерів (L-аргініну, NO_x , H_2S та активності аргінази), а також рівнів фактора фон Віллебранда та адропіну.

Встановлено практичну цінність визначення профілю газотрансмітерів, фактора фон Віллебранда та адропіну в оцінці ендотеліальної дисфункції при АГ у поєднанні з ожирінням. Вперше оцінено взаємозв'язок між рівнями газотрансмітерів – NO_x та H_2S та їх роль у патогенезі даної коморбідної патології.

Виявлено підвищення рівня фактора фон Віллебранда у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також кореляційні зв'язки з розмірами лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ), фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ).

Достовірне зниження рівня адропіну спостерігали при АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, яке було зумовлене зростанням ІМТ, підвищенням АТ, зростанням рівня глюкози крові, а також під впливом тютюнопаління. Встановлені негативні кореляційні зв'язки між рівнем адропіну та показниками ліпідного спектра крові (загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, коефіцієнту атерогенності), що вказує на його важливу роль у регуляції ліпідного обміну та можливість застосування статинів у лікуванні АГ.

Розкриті нові механізми впливу тютюнопаління на виникнення ендотеліальної дисфункції при АГ, що підтверджується зниженням рівня NO_x , L-аргініну та адропіну на тлі підвищення активності аргінази.

Досліджено позитивний вплив статинів на перебіг АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням на підставі змін рівня адропіну, покращення показників ліпідного спектра крові (загального холестерину, ХС-ЛПНЩ та коефіцієнту атерогенності), а також зниження систолічного АТ.

Теоретичне значення отриманих результатів.

Авторка науково обґрунтувала, що тяжчий перебіг АГ спричинений наявністю ожиріння у пацієнтів, що зумовлено прогресивним погіршенням ендотеліальної функції, достовірно вищими показниками АТ, відповідними змінами при проведенні ехокардіографії (збільшення товщини задньої стінки ЛШ, маси міокарда ЛШ та відносної товщини стінки ЛШ, а також частішим виявленням збільшених розмірів ЛП), а також достовірно меншою кількістю балів, набраних при тестуванні за шкалою MMSE у модифікації С.М. Ковалю, а також відповідними змінами у рівні газотрансмітерів, адропіну і фактора фон Віллебранда. Результати дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес кафедр терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО; внутрішньої медицини №2; пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Практична значимість отриманих результатів

Проведене дисертаційне дослідження розширює можливості усвідомлення патогенезу АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням шляхом оцінки параметрів ендотеліальної дисфункції, з використанням профілю газотрансмітерів (NO_x , L-аргінін, H_2S та активність аргінази), рівня фактора фон Віллебранда та адропіну, а також дозволяє вчасно діагностувати АГ та визначати ризики її ускладнень.

Визначення рівня газотрансмітерів, таких як L-аргінін, NO_x , H_2S , і активності аргінази, а також вмісту фактора фон Віллебранда та адропіну допомагають виявляти дисфункцію ендотелію на ранніх стадіях, випереджуючи початок АГ, що дозволить при підборі певного медикаментозного лікування, профілакувати виникнення подальших структурних змін міокарда.

Дослідження впливу тютюнопаління як фактора ризику розвитку АГ може бути використане для розробки програм попередження тютюнопаління серед пацієнтів з АГ.

Виявлений зв'язок між рівнем фактора фон Віллебранда та структурними змінами міокарда може мати практичне значення при виборі

лікувальної тактики та контролю за ходом лікування АГ у пацієнтів з ожирінням.

Позитивний вплив статинів на перебіг АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням оцінено завдяки визначенню рівня адропіну. Це відкриває можливості для оптимізації терапії цієї групи хворих.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувальний процес у КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»; КНП «Радехівська центральна районна лікарня»; КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»; КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака» Закарпатської обласної ради та КП «Волинська обласна клінічна лікарня».

Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація Покровської Наталії Костянтинівни викладена державною мовою на 198 сторінках друкованого тексту (з них 141 сторінок основного тексту). До складу роботи входять 38 таблиць та 57 рисунків. За структурою та стилем виконання відповідає вимогам щодо оформлення дисертації МОН України. Дисертація містить анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, чотири розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури (208 посилань) та додатки.

Анотація (українською та англійською мовами) включає коротку актуальність теми, дизайн з описом використаних матеріалів і методів дослідження, отримані результати, висновки, публікації та ключові слова.

Вступ відображає актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, мету та завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, методи дослідження, наукову новизну, практичне значення дослідження, особистий внесок дисертанта, апробацію матеріалів дисертації, кількість публікацій, структуру та обсяг дисертації.

У розділі 1 «Особливості патогенезу артеріальної гіпертензії та ожиріння (огляд літератури)» описана актуальність обраної теми та

висвітлені наступні питання: 1) епідеміологія артеріальної гіпертензії та ожиріння; 2) ожиріння – як негативний фактор прогнозу серцево-судинної патології; 3) адипоцитокіни – регуляторна ланка між жировою тканиною та захворюваннями серцево-судинної системи; 4) значення фактора фон Віллебранда у патогенезі артеріальної гіпертензії та ожиріння; 5) адропін – регулятор функцій серцево-судинної системи та зміни його вмісту при артеріальній гіпертензії; 6) роль газотрансмітерів у енергетичному гомеостазі та при метаболічних захворюваннях; 7) ремоделювання міокарда на тлі артеріальної гіпертензії.

Огляд літератури всебічно розкриває проблему, яку дисертантка досліджує у своїй науковій роботі. Суттєвих зауважень до розділу немає.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» включає п'ять основних підрозділів, 1 таблицю, 1 рисунок, 7 розрахункових формул. У даному розділі дисертантка описує дизайн дослідження зі складом досліджуваних груп пацієнтів, критерії встановлення діагнозів, описані критерії включення та виключення з дослідження, а також проведені методи обстеження та методики визначення NO_x, активності аргінази, L-аргініну, H₂S, фактора фон Віллебранда та адропіну, проведений опис інструментальних методів дослідження, а саме електрокардіографії та ехокардіографії. Окремими підрозділами вказані структура бази даних пацієнтів, детальний опис статистичних методів та біоетичні аспекти проведення дослідження.

Розділ 3 «Характеристика артеріальної гіпертензії у поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням» складається з 7 підрозділів, 17 таблиць та 1 рисунка.

У розділі наведені дані щодо особливостей перебігу артеріальної гіпертензії у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, проаналізована структура супутніх патологій, наведені дані щодо поширеності тютюнопаління та результати інструментальних методів обстеження, біохімічного аналізу крові, антропометричного обстеження пацієнтів, а також представлені основні кореляційні зв'язки. Окремим підрозділом виділені особливості когнітивних порушень у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

Встановлено, що достовірно вищими були показники систолічного та пульсового АТ у пацієнтів з АГ та ожирінням. У більшій частки пацієнтів встановлено високий та дуже високий серцево-судинний ризик, а найбільш часто діагностованим супутнім захворюванням була ішемічна хвороба серця зі сторони кардіологічної патології. Більше третини пацієнтів (32,3%) мали анамнез тютюнопаління.

За результатами ехокардіографічного та електрокардіографічного обстеження знайдені ознаки, характерні для АГ, - відхилення електричної осі серця вліво, блокада лівої ніжки пучка Гіса, збільшення розмірів лівого передсердя, товщини міжшлуночкової перетинки, задньої стінки ЛШ із зростанням індексу маси міокарда ЛШ та відносної товщини стінки ЛШ. Вірогідно частіше виявляли гіпертрофію стінок та збільшення розмірів ЛП у пацієнтів з АГ та ожирінням. Найбільш часто діагностованим типом геометрії ЛШ була концентрична гіпертрофія міокарда. Аналізуючи когнітивні функції пацієнтів з даною коморбідною патологією, встановлено, що у більшості учасників дослідження діагностовано помірні когнітивні порушення та легку деменцію. У осіб з АГ та ожирінням відмічено достовірно нижчу кількість балів, набраних при тестуванні за шкалою MMSE у модифікації С.М. Ковалю. В кінці розділу наведені висновки та публікації, у яких висвітлені основні результати, наведені у розділі 3.

Розділ 4 «Газотрансмітери у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням» складається з 2 підрозділів, 6 таблиць та 16 рисунків. У даному розділі висвітлені зміни рівня NO_x , L-аргініну, активності аргінази та H_2S у обстежених групах пацієнтів та продемонстровані кореляційні зв'язки.

Встановлено, що рівень NO_x та H_2S був достовірно нижчим у осіб з АГ та ожирінням, порівняно з пацієнтами з АГ та надмірною масою тіла, а також з практично здоровими особами контрольної групи, на тлі тенденції до зниження рівня L-аргініну та підвищення активності аргінази. Обраховані позитивні кореляційні зв'язки між вмістом NO_x та H_2S , L-аргініном та антропометричними параметрами. В кінці розділу представлені висновки та

посилання на публікації, у яких висвітлені основні результати дослідження, описані в даному розділі.

Розділ 5 «Ліпідний метаболізм, вміст фактору фон Віллебранда та адропіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням» включає 3 підрозділи, 7 таблиць та 19 рисунків.

У даному розділі представлені зміни рівня фактора фон Віллебранда та адропіну у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також проаналізований вплив статинів та зміни концентрації адропіну, асоційовані з їх прийомом.

Встановлено, що фактор фон Віллебранда був достовірно вищим у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, порівняно з контрольною групою практично здорових осіб. А також простежена тенденція до зростання його рівня зі збільшенням ІМТ. Знайдені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем фактора фон Віллебранда та результатами ехокардіографічного обстеження, а саме позитивна кореляція з розмірами ЛП, ПШ, масою міокарда ЛШ, індексом маси міокарда ЛШ, тоді як негативна кореляція відмічена з ФВ ЛШ.

Дисертантка встановила, що рівень адропіну достовірно знижувався в осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а вірогідно найнижчий його рівень спостерігали у пацієнтів з АГ та ожирінням. Встановлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем адропіну та показниками АТ, а також з відносною масою жирової тканини в осіб жіночої статі.

У пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, котрі приймали статини, встановлено достовірно нижчі показники систолічного артеріального тиску, зниження проатерогенних фракцій холестерину та вірогідно вищий рівень адропіну.

Наприкінці розділу наведені висновки та перелік опублікованих статей, у яких висвітлені основні положення представлені в розділі 5.

Розділ 6 «Вплив тютюнопаління на патогенез артеріальної гіпертензії в осіб з надмірною масою тіла та ожирінням» складається з 4 підрозділів, 7 таблиць та 18 рисунків. У даному розділі дисертантка висвітлила поширеність

тютюнопаління серед обстежених пацієнтів, описала характеристику обстежених груп пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням з та без анамнезу тютюнопаління, а також продемонструвала вплив тютюнопаління на рівень газотрансмітерів та адропіну і навела основні кореляційні зв'язки.

Встановлено, що 32,3% усіх пацієнтів курили. У осіб з анамнезом тютюнопаління спостерігали достовірне зниження рівня L-аргініну, NO_x, адропіну, а також зростання активності аргінази. Встановлена негативна кореляція між кількістю випалених сигарет за день та рівнем NO_x. В кінці розділу представлені висновки та публікації, у яких відображені основні результати, представлені у даному розділі.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» викладений на 12 сторінках та є логічним завершенням дисертаційної роботи. У даному розділі дисертантка підводить підсумок результатів, наведених у рукописі, проводить їхнє порівняння з вітчизняними та іноземними результатами досліджень, підкреслює основні положення дисертаційної роботи та обґрунтовує важливість проведеної наукової роботи, а також висвітлює перспективи для подальшого розвитку дослідження.

Висновки представлені на 2 сторінках та складаються з 5 положень. Вони є чітко сформульованими, відповідають меті та завданням дослідження та демонструють основні отримані результати дисертаційної роботи, що дозволяє вважати їх обґрунтованими.

Практичні рекомендації включають 4 положення та їх легко впровадити у клінічну практику.

До **списку використаних джерел літератури** входить 210 посилань, з яких 13 кирилицею та 197 латиницею. Він оформлений згідно вимог.

Додатки містять список опублікованих праць за темою дисертації, коротка шкала оцінки психічного статусу, 3 акти впровадження у навчальний процес та 5 актів впровадження у лікувальний процес.

Зауваження, пропозиції та недоліки щодо змісту та оформлення дисертації

Дисертаційна робота Покровської Н.К. є завершеним науковим дослідженням, у якому правильно обрані методологічні та статистичні підходи, визначена мета та поставлені завдання, яке відповідає встановленим вимогам МОН України та не викликає суттєвих зауважень.

Результати, отримані при написанні роботи мають наукову та практичну цінність та новизну, а основні результати дослідження та оформлені висновки можуть бути впроваджені у клінічну практику. В тексті наявні поодинокі граматичні, стилістичні і пунктуаційні помилки та описки, які не впливають на зміст та результати роботи. У порядку дискусії прошу надати відповіді на наступні запитання:

1. Згідно ваших даних ФВ ЛШ нижче норми спостерігалась у 45 пацієнтів із АГ та ожирінням та в осіб із АГ і надмірною масою тіла ($36,3 \pm 4,3 \%$), що свідчить про прогресування СН. Що означає ФВ ЛШ нижче норми, оскільки АГ є основною причиною СН із збереженою ФВ ЛШ ($\geq 50\%$).
2. Яка на вашу думку причина нижчого рівня калію у пацієнтів із АГ та ожирінням порівняно з пацієнтами з АГ та надмірною масою тіла, хоча ці групи порівняння не відрізнялись за рівнем ШКФ?
3. У своїй роботі ви довели, що пацієнти з АГ, які приймали статини на амбулаторному етапі лікування мали кращий рівень адропіну, показники ліпідного обміну. Однак, всерівно вони попадали в стаціонар із гіпертензивним кризом. Яка на вашу думку причина неефективного лікування цих пацієнтів на амбулаторному етапі?

Висновок про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії

Аналіз дисертаційної роботи **Покровської Наталії Костянтинівни «Клініко-патогенетичні механізми ендотеліальної дисфункції та роль адропіну і фактора фон Віллебранда при артеріальній гіпертензії у поєднанні з ожирінням»**, виконана під керівництвом професора **Склярова Є.Я.**, представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю за спеціальністю 222 – Медицина (галузь знань – 22 – Охорона

здоров'я) дає змогу вважати її завершеною науковою працею, яка містить ґрунтовну наукову новизну та практичну значимість, а отримані результати та висновки відповідають меті та поставленим завданням наукового дослідження.

Дисертаційна робота оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації. Значимість дисертаційної роботи обумовлена актуальністю обраної теми, науковою новизною отриманих результатів, високим методичним рівнем, теоретичним та практичним значеннями, обґрунтованим описом результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій згідно з вимогами Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року «Про затвердження Порядку присудження наукового ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, а здобувач Покровська Наталія Костянтинівна заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина».

Офіційний рецензент,

доктор медичних наук,

професор кафедри сімейної медицини

ФЦДО Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького



Скибчик В.А.

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО