ВІДГУК

офіційної опонентки, завідувачки кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету, доктора медичних наук, професорки

Приступи Людмили Никодимівни

на дисертацію

Покровської Наталії Костянтинівни

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

подану до офіційного захисту до Разової спеціалізованої вченої ради ДФ 36.600.087 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, 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 найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи. Важливість АГ для медичної та соціальної сфери визначається не тільки поширеністю, але і первинно хронічним перебігом, невпинним прогресуванням, зростанням показників первинної захворюваності та інвалідності, значними економічними втратами, а також зниженням якості життя і скороченням його тривалості. Тому, одним із завдань сучасної медицини є профілактика фатальних ускладнень, покращання якості життя пацієнтів та їх прогнозу, запобігання прогресування ураження органів-мішеней на підставі вивчення механізмів патогенезу АГ, особливо на тлі ожиріння. В даному контексті авторка акцентує увагу на пошуку предикторів розвитку АГ та приділяє особливу увагу ендотеліальній дисфункції.

Ендотелій відіграє ключову роль у нормальному функціонуванні серцево-судинної системи, регулюючи тонус судин шляхом синтезу оксиду азоту,

простагландинів, які сприяють їх релаксації. Порушення ендотеліальної функції характеризується вазоконстрикцією, проліферацією клітин і переходом до прозапального та протромбічного стану. У випадку АГ, ендотеліальна дисфункція може брати участь у розвитку судинного запалення, судинного ремоделювання та атеросклерозу і є незалежним фактором підвищеного ризику серцево-судинних захворювань. Тому дослідження впливу окремих факторів та змін профілю газотрансмітерів (L-аргініну, нітратів та нітритів (NO_x), гідроген сульфіду (H_2S) та активності аргінази), концентрації адропіну та фактора фон Віллебранда були основними завданнями дослідження.

Варто зазначити, що прояви ендотеліальної дисфункції можуть передувати розвитку АГ. АГ супроводжується функціональними та структурними змінами в резистентних артеріях, що призводить до підвищення опору в периферичних судинах. Ендотеліальна дисфункція може сприяти цьому процесу через кілька механізмів, що призводить до посиленого звуження та ремоделювання судин.

Авторка визначила найбільш ключові питання, що потребують дослідження, зокрема, удосконалення діагностики за допомогою сучасних біомаркерів ендотеліальної дисфункції. Таким чином, огляд сучасних літературних джерел вказує на наявність невирішених до цього часу питань щодо патогенетичних аспектів та лікування хворих з коморбідним перебігом АГ та ожиріння, що свідчить про актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні у відповідності з планом комплексної 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.).

У науковій праці чітко та лаконічно сформульовані мета та завдання дослідження, які спрямовані на вивчення деяких патогенетичних механізмів розвитку АГ на тлі ожиріння шляхом аналізу рівня L-аргініну, аргінази, NO_x, H_2S, адропіну та фактора фон Віллебранда у крові. Додатково досліджували вплив тютюнопаління та окремих медикаментів (статинів) на клініко-лабораторні параметри. Формування груп пацієнтів для досліджень, репрезентативних за статтю та віком, проводилося шляхом попереднього комплексного обстеження пацієнтів з використанням у роботі сучасних стандартів діагностики. З метою вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу АГ на тлі ожиріння, авторка використовувала у науковій праці сучасні клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні та статистичні методи дослідження. Отримані результати дослідження обґрунтовано і узагальнено в заключних розділах роботи – висновках та практичних рекомендаціях, які відповідають меті та завданням дослідження.

Результати дисертації висвітлені у 5 статтях у фахових виданнях України та у 6 тезах вітчизняних науково-практичних конференцій, що в цілому відповідає вимогам до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії згідно з наказом МОН України від 12 січня 2022 року №44 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».

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

Результати представленої дисертаційної роботи включають значну кількість вагомих доповнень до наукових даних та новаторських висновків, що

підтверджують її теоретичну та практичну цінність. У межах даного дослідження розроблено новий підхід до діагностики та моніторингу хворих на АГ, особливо, в тих випадках, коли вона поєднується з надмірною масою тіла та ожирінням. Встановлено практичну цінність визначення профілю газотрансмітерів, фактора фон Віллебранда та адропіну в діагностиці АГ та оцінці стану ендотелію судин. Уперше встановлено взаємозв'язок між рівнями NO_x та H_2S, показане їхнє зниження при наявності АГ у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням, що свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції. Продемонстровано, що рівень сироваткового адропіну – регулятора функцій серцево-судинної системи – виявився нижчим у осіб з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням, а також достовірно знижувався зі зростанням ІМТ, з підвищенням АТ, а також при наявності анамнезу тютюнопаління. Встановлені негативні кореляційні зв'язки між рівнем адропіну та показниками ліпідного спектру крові (загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнту атерогенності) вказує на його важливу роль у регуляції ліпідного обміну, а зростання його концентрації при застосуванні статинів дозволяє додатково контролювати ефективність проведеного комплексного лікування АГ.

Фактор фон Віллебранда розглянуто не лише як фактор запального процесу, але і як маркер ураження міокарда, яке супроводжується на тлі тривалого перебігу АГ.

У роботі детально проаналізовано тютюнопаління як важливий фактор ризику розвитку АГ на тлі надмірної маси тіла та ожиріння. На основі досліджень було встановлено, що тютюнопаління негативно впливає на ендотеліальну функцію, що підтверджується зниженням рівнів NOx та L-аргініну при одночасному підвищенні активності аргінази.

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

Отримані результати, положення та висновки ґрунтуються на чітко сформульованих меті та завданнях дослідження, детальному відборі та

обстеженні учасників дослідження з використанням сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження (клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні).

У ході роботи проведений відбір пацієнтів на базах кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького. До дослідження увійшли 146 пацієнтів, з яких було сформовано основні групи: 69 осіб з АГ та надмірною масою тіла; 55 пацієнтів з АГ та ожирінням. Додатково 22 особам з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням проведено визначення вмісту фактора фон Віллебранда. Для контрольної групи були відібрані та обстежені 20 практично здорових осіб та 16 практично здорових осіб, яким визначали вміст фактора фон Віллебранда, з відповідним гендерним складом. Чітко сформульовані критерії включення та критерії виключення з дослідження.

Застосування сучасних статистичних методів обробки інформації (ліцензійне програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2010, GraphPad Prism 8.0.1.) сприяло аналізу отриманих даних та формулюванню науково обґрунтованих висновків і практичних рекомендацій.

Таким чином, дисертаційна робота виконана на високому методичному рівні, під час її аналізу не виникало сумнівів щодо валідності та обґрунтованості основних наукових положень.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, володіння здобувачем методологією наукової діяльності

Авторкою 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. Разом із науковим керівником було визначено тему дисертації та дизайн дослідження. Дисертантка самостійно проаналізувала наукову літературу та розробила план дослідження. У ході виконання дисертаційної було вирішено всі поставлені завдання та належним чином обрано методологію дослідження, що дало можливість отримати відповідні результати та сформулювати висновки та

практичні рекомендації. Під час виконання дисертаційного дослідження авторка оволоділа необхідними методиками лабораторних (загально-клінічних, біохімічних, імуноферментних) та інструментальних досліджень, при цьому чітко дотримувалася існуючих стандартів. Авторкою особисто написані та проілюстровані всі розділи дисертації, проведений аналіз одержаних результатів, статистична обробка та подана їх інтерпретація. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, внесок здобувача є пріоритетним.

Отже, проаналізувавши дисертаційну роботу Покровської Н.К., встановлено відповідність результатів дослідження поставленим завданням та меті роботи, у ході виконання якої дисертантка продемонструвала глибоке розуміння основних принципів проведення наукової роботи, а також здатність до аналізу отриманих результатів, розуміння загальних і спеціальних компетентностей дослідника, що є невід'ємними характеристиками самостійного науковця, який претендує на присудження ступеня доктора філософії.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Отримані наукові результати у ході вирішення поставленої мети та завдань дослідження свідчать про те, що авторкою доповнено клініко-патогенетичні механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при АГ на основі вивчення взаємодії компонентів газотрансмітерів, адропіну та фактора фон Віллебранда, а також впливу окремих факторів ризику у ґенезі даної коморбідної патології.

Практична цінність наукової роботи полягає в тому, що вдосконалена діагностика АГ у пацієнтів з ожирінням, з урахуванням 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, профілактувати виникнення подальших структурних змін міокарда. 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.

Отже, дослідження має важливе практичне значення для покращення діагностики, лікування та профілактики АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.

Результати дослідження впроваджені у клінічну практику лікувальних установ міст Львова, Луцька, Ужгорода, Червонограда, Радехова, а також у навчальний процес терапевтичних кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, про що засвідчують відповідні акти впровадження.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація написана українською мовою за класичною структурою та побудована відповідно до сучасних вимог, затверджених МОН України. Наукова робота викладена на 198 сторінках, обсяг основного тексту становить 141 сторінок та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження з детальним описом клінічної характеристики хворих, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який включає 210 наукових публікацій, з яких 13 – кирилицею та 197 – латиницею. Робота проілюстрована 38 таблицями, 58 рисунками та містить 10 додатків, які не перевантажують, а вдало доповнюють викладений матеріал. У кінці кожного розділу результатів власних досліджень наведені публікації авторки, у яких висвітлені основні дані, відображені у розділі.

Анотація дисертаційного дослідження, викладена українською та англійською мовами, у стислій формі відображає основні наукові положення та результати дисертаційного дослідження, що вдало демонструє цінність та сутність наукового дослідження.

У **вступі** чітко та лаконічно висвітлені актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, а також зазначений особистий внесок науковця та інформацію про апробацію матеріалів дисертації на вітчизняних науково-практичних заходах.

Перший розділ (огляд літератури) «Особливості патогенезу артеріальної гіпертензії та ожиріння» містить 7 підрозділів, в яких відображені сучасний стан проблеми коморбідного перебігу АГ та ожиріння у світлі останніх наукових досягнень. Особливих зауважень немає.

У **розділі «Матеріали та методи дослідження»** чітко описано дизайн дослідження, сучасні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи з посиланням на загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи щодо дотримання основних вимог біоетики.

У **розділі 3 «Характеристика артеріальної гіпертензії у поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням»** міститься 7 змістовних аналітичних підрозділів, в яких розкрито особливості перебігу АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням, продемонстровано структуру супутньої патології. Вивчено та описано параметри тютюнопаління, антропометричні параметри, викладено результати основних лабораторних та інструментальних методів дослідження та проведена оцінка когнітивних порушень. Встановлено, що у пацієнтів з АГ та ожирінням достовірно частіше діагностували гіпертрофію задньої стінки лівого шлуночка та збільшення розмірів лівого передсердя, порівняно з особами з АГ та надмірною масою тіла. Результати дослідження опубліковані у трьох наукових статтях. Розділ написаний змістовно і вдало завершується стислим узагальненням отриманих результатів.

В **4 розділі «Газотрансмітери у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням»**, який містить 2 підрозділи, представлено результати дослідження, які висвітлюють зміни рівнів газотрансмітерів у пацієнтів основних груп. У першому підрозділі представлено опис змін NO_x, L-аргініну, активності аргінази та їхні кореляційні зв'язки. Відомо, що рівень NO_x був достовірно нижчим у пацієнтів із АГ та

ожирінням, а також встановлена позитивний кореляційний зв'язок з рівнем L-аргініну та H_2S. У другому підрозділі описані зміни рівня H_2S та його кореляційні зв'язки. Дисертантка відзначає, що зниження рівня даних показників у пацієнтів з АГ та ожирінням вказує на асоціацію між масою тіла та вираженістю ендотеліальної дисфункції.

П'ятий розділ «Ліпідний метаболізм, вміст фактору фон Віллебранда та адропіну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, надмірною масою тіла та ожирінням» складається з трьох підрозділів, в яких висвітлені зміни рівня фактора фон Віллебранда та їх порівняння, результати дослідження щодо змін рівня адропіну та його кореляційних зв'язків. Проаналізовано вплив статинів на перебіг АГ та відзначено, що у пацієнтів, які приймали статини, був достовірно вищим рівень адропіну, нижчим систолічний артеріальний тиск та відповідно зниження проатерогенних фракцій холестерину.

Шостий розділ «Вплив тютюнопаління на патогенез артеріальної гіпертензії в осіб з надмірною масою тіла та ожирінням» включає чотири підрозділи, в яких представлені поширеність тютюнопаління серед обстежених пацієнтів, залучених до дослідження, інформація щодо характеристики обстежених груп пацієнтів, в залежності від наявного анамнезу тютюнопаління. розглянуто зміни концентрації газотрансмітерів (L-аргініну, NO_x, H_2S та активності аргінази), де авторка відмітила достовірне зниження рівня L-аргініну та NO_x на тлі зростання активності аргінази у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням з анамнезом тютюнопаління. Висвітлена роль адропіну та продемонстровано вірогідне зниження його концентрації під впливом тютюнопаління у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням.

У розділі **«Аналіз та узагальнення одержаних результатів»** чітко проведено наукове обґрунтування отриманих даних на підставі аналізу сучасних літературних джерел.

Висновки та **практичні рекомендації** відображають мету дослідження та поставлені завдання. Список використаних літературних джерел відповідає сучасним вимогам.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

При опрацюванні матеріалів дисертаційної роботи можна зробити висновок про вагоме практичне значення отриманих результатів наукової роботи, які сьогодні впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України (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»), а також використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі кафедрами Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

У тексті дисертаційної роботи наявна незначна кількість стилістичних, орфографічних та пунктуаційних неточностей, які суттєво не впливають на зміст поданого матеріалу та не зменшують наукової цінності проведеного дослідження.

1. Який механізм розвитку та прогресування ендотеліальної дисфункції в осіб, які курять?
2. За яким принципом був обраний адропін для проведення дослідження саме у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням?
3. Яка роль фактора фон Віллебранда у виникненні артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ожирінням?

Відсутність порушення академічної доброчесності

Комісія Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (відповідальний за перевірку робіт д.мед.н., доцент Вергун А.Р.) провела первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Н.К. Покровської на тему «Клініко-патогенетичні механізми ендотеліальної дисфункції та роль адропіну і фактора

фон Віллебранда при артеріальній гіпертензії у поєднанні з ожирінням». В результаті перевірки було встановлено унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (97%), що дозволяє стверджувати про відсутність порушень.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Покровської Наталії Костянтинівни «Клініко-патогенетичні механізми ендотеліальної дисфункції та роль адропіну і фактора фон Віллебранда при артеріальній гіпертензії у поєднанні з ожирінням», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 року «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», та вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи, затверджених Наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, а її авторка – Покровська Наталія Костянтинівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційна опонентка,
завідувачка кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини
Сумського державного університету,
доктор медичних наук, професорка **Л.Н. Приступа**

Підпис Приступи Л.Н.
засвідчую
проф.-фахівець відділу кадрів
Приходько А.А.