

ВІДГУК

офіційного опонента,

професора кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського

національного медичного університету,

доктора медичних наук, професора

Кравчун Нонни Олександрівни

на дисертаційну роботу

Радченко Анастасії Олегівни

«Патогенетичні механізми розвитку передчасного старіння у хворих з артеріальною гіпертензією і субклінічним гіпотиреозом та оптимізація лікувально-профілактичних заходів»,

подану до офіційного захисту до разової спеціальної вченої ради при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Субклінічний гіпотиреоз (СГ) — початкова стадія розвитку гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ), при якій клінічні симптоми відсутні або майже не виражені й спостерігається поступове зниження її функції. Відомо, що СГ зустрічається в популяції значно частіше від маніфестного, а його поширеність та формування ускладнень залежить від віку пацієнтів. Але хронологічний (або паспортний) вік людини не завжди відображає поточний метаболічний стан організму, саме тому доцільним є вивчення розвитку передчасного старіння задля раннього виявлення порушень, асоційованих з перебігом СГ, та проведення ефективної корекції виявлених змін. Етіологія СГ та фактори ризику досить різноманітні і майже збігаються з причинами розвитку маніфестного гіпотиреозу. У більшості випадків СГ розвивається як наслідок автоімунного тиреоїдиту. Неприятливі, з огляду на формування

кардіоваскулярного ризику, зміни у метаболічних показниках, особливо маркерах ліпідного і вуглеводного профілю, є характерною ознакою перебігу СГ. Це, в свою чергу, сприяє тому, що коморбідний перебіг СГ та артеріальної гіпертензії (АГ), для якої старший вік, дисліпідемія та порушення вуглеводного профілю є факторами ризику, не рідко виявляється при обстеженні пацієнтів з АГ. Разом з тим, як і у більшості хронічних неінфекційних захворювань, в основі патогенетичних механізмів розвитку СГ та АГ лежать порушення окисно-відновного балансу та надмірна активація процесів запалення. Зважаючи на спільні фактори ризику і патогенетичні механізми, розуміння особливостей поєднаного перебігу цих двох захворювань може збільшити ефективність лікувально-профілактичних заходів у категорії пацієнтів з такою коморбідною патологією.

На сьогодні на тлі бурхливого розвитку досліджень направлених на вивчення впливу процесів старіння та перебіг вік-асоційованих захворювань, все більшу увагу привертають саме ті лікарські засоби, які, окрім впливу на відомі хронічні захворювання, наприклад на АГ, дисліпідемію чи цукровий діабет, також сприяють уповільненню темпів старіння.

Тому, представлений у даному дисертаційному дослідженні оригінальний науковий пошук патогенетичних ланок розвитку передчасного старіння на тлі АГ та СГ, а саме розгляд ролі оксидативного стресу поряд з класичним каскадом реакцій запалення, дає новітнє уявлення щодо внеску прискорених темпів старіння у перебіг АГ та СГ та надає рекомендації щодо оптимізації лікувально-профілактичних заходів та персоніфікації терапевтичної стратегії направлених на уповільнення процесів старіння у пацієнтів з коморбідним перебігом АГ і СГ, що і обумовлює актуальність та своєчасність представленої дисертаційної роботи.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Радченко А.О. виконана на високому методичному та методологічному рівнях. Поставлена наукова мета повністю розкрита. Отримані результати дослідження опрацьовані статистично, проаналізовані та висвітлені у 9 наукових статтях, серед яких 7 опубліковані у періодичних виданнях, які індексовані у наукометричних базах Scopus та Web of Science. За даними дослідження також опубліковано 17 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій всеукраїнського та міжнародного рівнів.

Дисертаційна робота Радченко А.О. є частиною комплексної науково-дослідної роботи відділу вивчення процесів старіння та профілактики метаболічно-асоційованих захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Визначити вплив генетичних та епігенетичних факторів на розвиток передчасного старіння при метаболічно-асоційованих захворюваннях та розробити персоніфіковані підходи до їх профілактики» (No держ. реєстрації 0120U000067).

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

У проведеному дослідженні, на основі системного підходу оцінки результатів комплексних загально-клінічних, біохімічних та інструментальних досліджень вперше у хворих з коморбідним перебігом АГ у поєднанні з СГ, визначено два різновиди клінічних фенотипів старіння: нормальне/уповільнене та прискорене. Оцінка старіння проведена на основі визначення біологічного віку за власним способом, який включає визначення тиреотропного гормону та рівня загальних гідропероксидів, які не використовувалися раніше у калькуляторах темпів старіння.

Доповнено наукові дані щодо клінічного фенотипу АГ у поєднанні з СГ, характерною ознакою якого є змінені кардіометаболічні показники з високою розповсюдженістю надлишкової ваги, ожиріння та гіперліпідемії за рахунок холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності незалежно від віку, знижене, порівняно з ізольованим перебігом АГ, співвідношення окружності талії до стегон та підвищена розповсюдженість інсулінорезистентності серед хворих молодого, але не середнього, віку.

Розширено уявлення про патогенетичний вплив маркерів запалення (С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини альфа), окисно-відновних порушень (загальних гідропероксидів, загальної антиоксидантної активності, загальної супероксиддисмутази) на формування передчасного старіння у хворих з АГ у поєднанні з СГ залежно від вікової категорії. На основі оцінки змін у перебігу патогенетичних механізмів старіння стратифіковано сукупний кардіометаболічний ризик у хворих з поєднаним перебігом АГ та СГ.

Вперше в українській популяції визначена частота зустрічальності поліморфних варіантів rs7069102 гена SIRT1 та rs4880 гена SOD2 та їх роль у формування кардіометаболічних порушень та темпів старіння.

Розроблено алгоритм оцінки ризику передчасного старіння серед хворих з АГ у поєднанні СГ. На підставі визначення категорій ризику передчасного старіння у пацієнтів з АГ у поєднанні СГ запропоновано шляхи оптимізації лікувально-профілактичних заходів. Продемонстрована роль метформіну та розувастатину у пацієнтів з ризиком передчасного старіння не тільки у зниженні кардіометаболічних ризиків, але і в уповільненні швидкості старіння.

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

Аналіз дисертаційної роботи Радченко А.О. показав, що отримані авторкою результати, положення та висновки є науково обґрунтованими. Дисертанткою доведена актуальність та сучасність вивчення проблематики формування передчасного старіння на тлі коморбідної патології АГ у поєднанні з СГ. Мета, визначена в дисертаційній роботі, відповідає поставленому науковому завданню. Отримані результати проаналізовані та висвітлені повною мірою. Об'єм клінічних спостережень – 150 осіб, є достатнім для проведення статистичного аналізу обраних груп дослідження.

Основні наукові положення викладено послідовно і логічно, наприкінці кожного підрозділу власних досліджень наведено узагальнення щодо отриманих даних. Результати роботи ґрунтуються на матеріалах власних досліджень і є достатньо аргументованими.

На основі отриманих висновків сформульовані практичні рекомендації, які є ґрунтовними, чіткими та мають важливе клінічне значення у менеджменті пацієнтів із прискореними темпами старіння з АГ у поєднанні з СГ.

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

У представленому дослідженні здобувачка демонструє високий рівень виконання наукового завдання та володіння науковою методологією. Встановлена мета дослідження повністю відповідає змісту викладеного матеріалу в дисертації. Поставлені у роботі задачі виконані повною мірою, мають чіткі висновки, зроблені на основі глибокого аналізу отриманих результатів. Методологія виконання дисертаційної роботи обрана правильно з урахуванням можливого впливу додаткових факторів. Дизайн дослідження, контингент пацієнтів, спектр лабораторних та інструментальних досліджень є оптимальними для досягнення наукової мети. Методи описової та порівняльної статистики обрані відповідно до поставлених завдань, що

забезпечило ґрунтовність отриманих результатів. Проведений повноцінний аналіз та узагальнення отриманих даних, формулювання та лаконічність висновків, оформлення дисертації засвідчують оволодіння Радченко А.О. компетенціями, необхідними для отримання ступеня доктора філософії.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота Радченко А.О. має чітку клінічну та практичну спрямованість. Теоретичне значення основних наукових положень дисертації полягає у поглибленні розуміння основних патогенетичних механізмів формування передчасного старіння та їх внеску у розвиток та прогресування АГ у поєднанні з СГ, а також визначенні напрямків для оптимізації лікувально-профілактичних заходів, направлених на уповільнення цих процесів.

Визначення ризику передчасного старіння на основі оцінки БВ за даними антропометричного профілю, клініко-біохімічних показників, рівня тиреотропного гормону та загальних пероксидів дає змогу лікарям терапевтичних, кардіологічних та ендокринологічних напрямків проводити ранню діагностику (скринінг) передчасного старіння, ефективно стратифікувати пацієнтів з ризиком прискорених темпів старіння та надає можливість лікарям практичної ланки охорони здоров'я призначати персоналізовані лікувально-профілактичні заходи з урахуванням кардіометаболічних порушень з метою уповільнення темпів старіння у пацієнтів на АГ в поєднанні з СГ залежно від віку та статі.

Важливим практичним аспектом дисертаційного дослідження є обґрунтування ролі корекції кардіометаболічних факторів ризику, особливо на тлі терапії метформіном та розувастатином, та оцінки маркерів прозапального стану (С-реактивного протеїну, фактору некрозу пухлини альфа), окисно-відновних порушень (загальних гідропероксидів, загальної антиоксидантної активності, загальної супероксиддисмутази) у зменшенні кардіоваскулярного

ризиків та частоти пов'язаних з цим ускладнень, а також у моніторингу ранніх проявів передчасного старіння.

7. Оцінювання змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація Радченко А.О. викладена українською мовою на 226 сторінках друкованого тексту. Дисертація має загальноприйнятну структуру, складається з наступних глав: анотації, переліку умовних скорочень, змісту, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 180 наукових праць (6 – кирилицею, 174 – латиницею), 3 додатки. Роботу ілюстровано 19 таблицями, 16 рисунками.

В **анотації**, викладеної українською та англійською мовами, відображені основні етапи та результати дослідження.

Вступ містить переконливі дані про актуальність проблеми, визначено напрямок наукового дослідження, обґрунтовано важливість наукового дослідження процесів старіння та їх ролі у перебігу АГ та СГ.

У розділі **«Огляд літератури»** наведений детальний аналіз сучасних наукових джерел за темою дослідження, а саме представлені актуальні положення про відомі патогенетичні ланки у формуванні передчасного старіння, сучасні методи оцінки темпів старіння, проведено аналіз спільних з АГ та СГ факторів ризику та механізмів розвитку. Також висвітлено питання лікувальної тактики пацієнтів із прискореними темпами старіння у пацієнтів з АГ і СГ та перспективи за даним напрямом.

У розділі **«Матеріали і методи дослідження»** детально описана методологія, наведені критерії включення та виключення пацієнтів із дослідження, представлений опис дизайну дослідження, надана клінічна характеристика пацієнтів, опис використаних антропометричних та лабораторних методів дослідження, наведені застосовані у роботі методи

оцінки біологічного віку та темпів старіння. Дослідження відповідає біоетичним нормам, що засвідчено відповідним висновком комісії біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Розділ «**Результати власних досліджень**», що займає основну частину дисертації, поділений на шість підрозділів, які відображають реалізацію поставлених в роботі мети та завдань, в тому числі наведено власний метод оцінки БВ пацієнтів з АГ та СГ. Автором на основні отриманих результатів представлений діагностичний алгоритм послідовної оцінки категорії темпів старіння серед досліджуваних пацієнтів. Висвітлені результати порівняльної оцінки лікувально-профілактичних заходів та отримано позитивний результат щодо перебігу процесів старіння при застосуванні додатково розувастатину та метформіну серед пацієнтів з прискореними темпами старіння з АГ у поєднанні з СГ.

У розділі «**Аналіз та узагальнення отриманих даних**» чітко та ґрунтовно підсумовано результати здійсненого дисертанткою дослідження та надана інтерпретація встановленим фактам. Авторка виважено та комплексно підійшла до вирішення проблеми ранньої діагностики передчасних темпів старіння серед пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ та можливостей удосконалення наявних клінічних лікувально-профілактичних заходів. Загалом дисертаційне дослідження викладено коректно, із достатнім ілюстративним оформленням матеріалу та змістовними висновками. Розділи дисертації викладені ясно, логічно, переконливо.

У завершенні даної дисертаційної роботи сформульовані чіткі та лаконічні **висновки**, які повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Авторкою розроблено **практичні рекомендації**, які мають важливе клінічне значення як при менеджменті пацієнтів із АГ з урахуванням наявності у них СГ та залежно від індивідуальних темпів старіння.

Список використаних наукових джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та закордонних джерел, оформлений відповідно до існуючих вимог.

Додатки містять список публікацій дисертантки та матеріалів щодо впровадження результатів власного дослідження, копію рішення про надання патенту на винахід.

Дисертація написана зрозумілою, літературною українською мовою, має логічний науковий виклад текстового та ілюстративного матеріалу та є завершеною науковою працею.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути залучені до діагностичних та лікувальних алгоритмів надання медичної допомоги пацієнтам із АГ та СГ терапевтичних, ендокринологічних, кардіологічних відділень, роботу лікарів загальної практики - сімейної медицини, а також можуть бути впроваджені у науковий та навчальний процес кафедр внутрішньої та профілактичної медицини закладів вищої медичної освіти України.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Суттєвих недоліків у роботі не виявлено, всі розділи оцінені позитивно. Місцями зустрічаються стилістичні помилки. В процесі рецензування роботи виникли наступні зауваження:

1. При створенні дизайну дослідження було б доцільним додати групу з ізольованим перебігом субклінічного гіпотиреозу та провести відповідну порівняльну характеристику з іншими групами задля наочного виявлення

впливу саме цієї патології на формування кардіоваскулярного ризику та прискорених темпів старіння;

2. Було б доречно при оцінці ефективності стандартного лікування артеріальної гіпертензії та асоційованих з нею порушень додатково представити не тільки частоту субклінічного гіпотиреозу серед обраних пацієнтів, але й надати порівняльну характеристику лікування між групами залежно від наявності цієї супутньої патології.

В якості дискусії прошу надати відповіді на наступні питання:

1. Чим обумовлений вибір у дизайні вашого дослідження групи порівняння саме з ізольованим перебігом артеріальної гіпертензії, а не з ізольованим перебігом субклінічного гіпотиреозу?

2. На Вашу думку, чи можна розглядати субклінічний гіпотиреоз як фактор ризику передчасного старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, від чого це залежить?

3. Чим на Вашу думку обумовлено зниження темпів старіння при проведенні лікувально-профілактичних заходів у досліджуваних пацієнтів з артеріальною гіпертензією?

4. Чи існують рекомендації щодо використання лікарських засобів задля корекції окисно-відновних порушень, які були виявлені у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом, з метою уповільнення темпів старіння?

Вказані недоліки та зауваження не носять принципового характеру і не понижують позитивної оцінки дисертаційної роботи Радченко А.О. в цілому. Загалом робота справляє гарне враження: дисертація актуальна, має вагому наукову новизну, вдалий дизайн дослідження, змістовні та ґрунтовні результати досліджень.

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Ознак порушень автором принципів академічної доброчесності не виявлено. Дисертація є результатом власних досліджень здобувача. Текст дисертації перевірений програмою «Unicheck» та є оригінальним на 91%.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Радченко Анастасії Олегівни на тему: «Патогенетичні механізми розвитку передчасного старіння у хворих з артеріальною гіпертензією і субклінічним гіпотиреозом та оптимізація лікувально-профілактичних заходів», подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науковою працею, яка містить нові, науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну науково-практичну задачу – підвищення ефективності ранньої діагностики передчасного старіння у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом на підставі визначення окремих патогенетичних механізмів його розвитку з оцінкою маркерів запалення (С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини альфа), маркерів оксидативного стресу (загальної супероксиддисмутази, загальних гідропероксидів, загальної антиоксидантної активності), індикаторів старіння (біологічного віку, сіртуїну 1) та поліморфізмів генів сіртуїну 1 та супероксиддисмутази 2..

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, їх практичним та теоретичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, сформульованих у висновках та практичних рекомендаціях, повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на науко-практичних заходах дисертаційна робота повністю 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 КМУ від 12.01.2022 р. № 44 та

«Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціалізація «Внутрішні хвороби», а Радченко Анастасія Олегівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри ендокринології

та дитячої ендокринології

Харківського національного

медичного університету,

заслужений лікар України

доктор медичних наук, професор



Нонна КРАВЧУН

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:57:28 13.08.2024

Назва файлу з підписом: Відгук офіційного опонента Кравчун Н.О._Радченко.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 6.4 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук офіційного опонента Кравчун Н.О._Радченко.pdf
Розмір файлу без підпису: 7.5 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Кравчун Нонна Олександрівна

П.І.Б.: Кравчун Нонна Олександрівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2162901620

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:56:53
13.08.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000CC0CB20091507102

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00