

ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету
МОЗ України, м. Полтава, доктора медичних наук,
професора Казакова Юрія Михайловича
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 спеціалізованої вченої ради 1 при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) та субклінічного гіпотиреозу (СГ) має подібні механізми, що і формування темпів старіння. До таких спільних патогенетичних ланок належать запалення низького ступеня та розвиток оксидативного стресу. Обидва захворювання такою мають спільні фактори ризику, а пацієнти з цими патологіями часто мають схожі кардіометаболічні порушення, до яких належить дисліпідемія, ожиріння, інсулінорезистентність тощо. Тому розуміння, як саме поєднання вищенаведених чинників впливає на прискорення прогресування АГ та СГ та збільшення темпів старіння у пацієнтів з даною поєднаною патологією, може стати вагомим підґрунтям для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів.

Необхідно, також, підкреслити, що АГ та СГ належать до асоційованих з віком патологій, але календарний вік часто не відповідає реальному функціональному стану організму. У той же час, біологічний вік (БВ) змінюється під впливом різних факторів і точніше відображає метаболічний стан організму. Однак, досі немає єдиного ефективного для всіх пацієнтів

методу для оцінки БВ. Тому розробка новітніх методів оцінки старіння, доступних для широкого використання, стає все більш актуальною з плином часу. Відомо, що АГ та СГ сприяють прискоренню темпів старіння, тому актуальним та необхідним є вивчення особливостей формування передчасного старіння у цієї категорії пацієнтів та пошуку можливих шляхів корекції цього стану в українських медичних закладах. Задля цього важливо розуміти наявні зв'язки між кардіометаболічними порушеннями та індикаторами передчасного старіння у пацієнтів з АГ і СГ.

Дисертаційна робота Радченко Анастасії Олегівни присвячена розширенню розуміння основних патогенетичних механізмів старіння у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ, що, також, допомагає оптимізувати лікувально-профілактичні заходи у обраної категорії пацієнтів та розширити наявні діагностичні методи. Тому, актуальність представленого наукового дослідження не має сумнівів.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Радченко Анастасії Олегівни є закінченою науковою роботою. Матеріали наукової роботи представлені послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладення. Поставлена наукова мета повністю розкрита. 3,

Дисертаційна робота Радченко А.О. виконана в межах плану 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» (№ держ. реєстрації 0120U000067).

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

Наукова новизна полягає у тому, що дослідження містить систематизований і сучасний підхід для вирішення наукового завдання, яке передбачає підвищити ефективність ранньої діагностики передчасного старіння у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом.

У представленій дисертаційній роботі доповнено наукові дані щодо клінічного фенотипу АГ у поєднанні з СГ. Визначено, що АГ у поєднанні з СГ є предиктором виникнення порушень перебігу основних механізмів старіння. 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 темпи настання та прогресування старіння у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом залежно від вікової категорії. За результатами комплексного обстеження у цієї категорії хворих стратифіковано сукупний кардіометаболічний ризик з урахуванням індикаторів старіння.

Вперше в українській популяції визначена частота носійства поліморфних варіантів rs7069102 гена SIRT1 та rs4880 гена SOD2, зміни в яких передбачають схильність до формування ранніх кардіометаболічних порушень та прискорюють темпи настання старіння.

Результати роботи вперше дозволили у хворих з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом визначити два різновиди клінічних фенотипів старіння: нормальне/уповільнене та прискорене, за результатами оцінки біологічного віку за власним способом, який включає визначення тиреотропного гормону та рівня загальних гідропероксидів, які не використовувалися раніше у

калькуляторах темпів старіння. Розроблено алгоритм оцінки ризику передчасного старіння серед хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні субклінічним гіпотиреозом.

На підставі визначення категорій ризику передчасного старіння у пацієнтів з АГ у поєднанні СГ запропоновано шляхи оптимізації лікувально-профілактичних заходів. За наявності відповідних клінічних показань, призначення метформіну та розувастатину у пацієнтів з ризиком передчасного старіння має бути рекомендованим не тільки з метою зниження кардіометаболічних ризиків, але і в якості терапії, яка дозволяє уповільнити швидкість старіння.

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

Аналіз дисертаційної роботи Радченко А.О. показав, що отримані результати, положення та висновки є науково обґрунтованими. Дисертанткою доведена актуальність та сучасність вивчення патогенетичних механізмів старіння на тлі АГ у поєднанні з СГ та пов'язаних з цим лікувально-профілактичних заходів. Мета, визначена в дисертаційній роботі, відповідає представленим науковим завданням. Отримані результати проаналізовані та висвітлені повною мірою. Об'єм клінічних спостережень - 150 осіб, є достатнім для проведення статистичного аналізу обраних груп дослідження. Обрано сучасні та інформативні методи дослідження, що відповідають меті та завданням дисертації. Положення, представлені у дисертаційному дослідженні, отримані на основі даних власних досліджень і є достатньо аргументованими. Сформульовані чіткі та лаконічні висновки та практичні рекомендації, які відповідають поставленим задачам та меті.

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

У представленому на рецензію 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 досліджень є оптимальними для досягнення наукової мети. Методи описової та порівняльної статистики обрані відповідно до поставлених завдань, та забезпечили ґрунтовність отриманих результатів. Проведений повноцінний аналіз та узагальнення отриманих даних, формулювання та лаконічність висновків, оформлення дисертації засвідчують оволодіння Радченко А.О., компетенціями, необхідними для доктора філософії.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що вивчення і узагальнення патогенетичних ланок формування передчасного старіння у пацієнтів з АГ у поєднанні з АГ дало можливість виділити оптимальні підходи до діагностики фенотипів старіння та надати рекомендації щодо оптимізації лікувально-профілактичних заходів у цієї категорії пацієнтів.

Дисертанткою представлено власний спосіб оцінки БВ, розроблено та обґрунтовано необхідність застосування алгоритму оцінки ризику передчасного старіння у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ. Визначення ризику передчасного старіння на основі оцінки БВ за даними антропометричного профілю, клініко-біохімічних показників, рівня тиреотропного гормону та загальних пероксидів дасть змогу лікарям терапевтичних, кардіологічних та ендокринологічних напрямків проводити ранню діагностику (скринінг)

передчасного старіння, ефективно стратифікувати пацієнтів з ризиком прискорених темпів старіння та надасть можливість лікарям практичної ланки охорони здоров'я призначати персоналізовані лікувально-профілактичних заходи з урахуванням кардіометаболічних порушень з метою уповільнення темпів старіння у пацієнтів на артеріальну гіпертензію в поєднанні з СГ залежно від віку та статі..

Вчасне виявлення та корекція кардіометаболічних факторів ризику, особливо на тлі терапії метформіном та розувастатином, та оцінка маркерів прозапального стану, окисно-відновних порушень дозволяє лікарям-терапевтам, кардіологам, ендокринологом та сімейним лікарям не тільки зменшити кардіоваскулярний ризик та частоту пов'язаних з цим ускладнень, але й удосконалити клінічний моніторинг ранніх проявів передчасного старіння та використовувати ці дані у якості індикаторів ефективності лікування у системі індивідуального прогнозування перебігу поєданого перебігу АГ та СГ.

7. Оцінювання змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація Радченко Анастасії Олегівни побудована за загальноприйнятими вимогами до оформлення дисертаційних робіт. Робота викладена українською мовою на 226 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 19 таблицями, 16 рисунками та містить анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, розділ з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки.

В анотації, яка викладена українською та англійською мовами, представлений дизайн дослідження, стисло викладені основні його етапи з отриманими результатами, означені публікації за темою дисертації та особистий внесок здобувача. Обрані ключові слова відповідають меті та змісту дослідження, та демонструють напрямок дослідження.

У вступі наведено актуальність теми, мета та завдання наукової роботи, визначені предмет, об'єкт і методи дослідження, сформульовано наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, наведено матеріали апробації результатів на наукових заходах.

У розділі «Огляд літератури» представлені сучасні дані щодо проблеми, яка розглядається. В розділі продемонстровані механізми формування передчасного старіння та відомі маркери і підходи для його діагностики, проаналізовано спільні фактори ризику АГ та СГ та висвітлені сучасні лікувально-профілактичні заходи. Загалом огляд літератури ретельно висвітлює проблему, яка досліджується в дисертації.

У розділі «Матеріали і методи дослідження», детально описаний дизайн дослідження, критерії включення та виключення, загальна клініко-антропометрична характеристика пацієнтів, в тому числі відповідно до віку, представлений опис використаних методів дослідження, наведені методи оцінки БВ.

Розділ «Результати власних досліджень» складається з 6 підрозділів. В розділі представлена характеристика кардіометаболічного статусу пацієнтів, оцінка вираженості запальних процесів та активності окисно-відновних процесів, проаналізовані наявні досліджувані індикатори старіння у пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ. Також наведено частоту поліморфізмів генів SIRT1 і SOD2 та її зв'язок з антиоксидантною активністю, маркерами запалення, вмістом сиртуїну, кардіометаболічними факторами ризику та біологічним віком за умов коморбідності артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу. Розроблено та проведено оцінку БВ пацієнтів за власним методом та представлено діагностичний алгоритм оцінки ризику передчасного старіння. Проаналізована ефективність традиційних лікувально-профілактичних заходів з менеджменту пацієнтів з АГ у уповільненні прискорених темпів старіння.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих даних» підсумовано результати здійсненого дослідження та надана інтерпретація встановленим фактам.

Висновки даної дисертаційної роботи сформульовані чітко та лаконічно і повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Практичні рекомендації викладені чітко і змістовно, мають важливе клінічне значення для виявлення пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ і прискореними темпами старіння з АГ.

Список літератури складається з 180 наукових праць (6 – кирилицею, 174 – латиницею), 3 додатків і оформлений відповідно до існуючих вимог.

Додатки містять перелік публікацій дисертантки, матеріалів щодо впровадження результатів власного дослідження та 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, що отримані в дисертаційній роботі Радченко Анастасії Олегівни, мають суттєвий теоретичний зміст та практичне значення, відповідно, їх можна впроваджувати у терапевтичний процес відділень соматичної патології, роботу лікарів терапевтичного профілю, а також в науковий та навчальний процес кафедр внутрішньої та профілактичної медицини закладів вищої освіти України.

9. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 30 наукових праць,

серед яких 9 статей, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (з них 1 – у фаховому виданні, 1 – у науковому виданні України та 7 – у виданнях, що індексуються в базі даних SCOPUS та Web of Science); 17 тез в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів. Отримано рішення про видачу патенту на винахід, що стосується заявки № а202107048 від 09.12.2021р.

За даними дослідження, також, опубліковано 17 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій всеукраїнського та міжнародного рівнів.

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

За своєю актуальністю і науковою новизною, оригінальним дизайном дослідження та манерою викладення матеріалу робота складає позитивне враження.

В цілому робота виконана та написана на високому методологічному рівні. Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає.

Проте, слід зазначити наступне:

1. В матеріалах дисертації присутні деякі орфографічні та стилістичні помилки, які потребують виправлення та корекції.

2. Доцільно було б в клінічній дисертаційній роботі навести ряд клінічних прикладів, що могло б значно покращити якість та наочність представленого матеріалу.

3. У списку літератури джерел переважають іноземні (174 із 180) при наявності достатньої кількості вітчизняних джерел за даною тематикою

Однак зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

У порядку дискусії виникають наступні запитання до автора:

1. В клінічній практиці наразі оцінка темпів старіння не є поширеною, цьому також сприяє відсутність відповідного діагнозу у міжнародній класифікації хвороб. Які Ви бачите перспективи розвитку цього напрямку досліджень з огляду на імплементацію їх в клінічну практику?
2. Майже всі пацієнти, які були обрані для оцінки внеску традиційних лікувальних заходів в уповільнення темпів старіння, мали певні метаболічні порушення, такі як інсулінорезистентність, дисліпідемія, надлишкова вага. Як Ви оцінюєте ефективність даної терапії на перебіг старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом без цих метаболічних порушень?
3. За умови, що пацієнт страждає на артеріальну гіпертензію та субклінічний гіпотиреоз, але має уповільнені темпи старіння, з якою частотою необхідно проводити повторний скринінг передчасного старіння відповідно до Вашого алгоритму оцінки ризику?

11. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Наукове дослідження проведено з дотриманням усіх етичних норм і вимог, які висуваються до біомедичних досліджень. Перед початком дослідження розроблений автором протокол пройшов процедуру затвердження локальною етичною комісією. Усі учасники дослідження перед початком будь-яких процедур дослідження підписали Інформовану згоду про участь у науковому дослідженні та про обробку персональних даних, у відповідності до положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.) та Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.).

Ознак порушень автором принципів академічної доброчесності не виявлено. Дисертаційна робота написана самостійно, базується на особистих дослідженнях здобувача, текст не містить елементів компіляції, фальсифікації, фабрикації, плагіату та запозичень.

ВИСНОВОК

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», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціалізація «Внутрішні хвороби», є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке містить нове вирішення актуального завдання – 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, сиртуїну 1) та поліморфізмів генів сиртуїну 1 та супероксиддисмутази 2.

Дисертаційна робота Радченко А.О. 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 здобувачка Радченко Анастасія Олегівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії (PhD).

Офіційний опонент:

завідувач кафедри

пропедевтики внутрішньої медицини

Полтавського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Юрій КАЗАКОВ



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:58:55 13.08.2024

Назва файлу з підписом: Відгук_Казаков_ЮМ.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 314.7 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук_Казаков_ЮМ.pdf
Розмір файлу без підпису: 347.9 КБ

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

Підписувач: КАЗАКОВ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ
П.І.Б.: КАЗАКОВ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 1912504598
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:58:53
13.08.2024
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000003465300106709304
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
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