

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора,  
професора кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої  
медицини Дніпровського державного медичного університету

### **КОЛЕСНИК ТЕТЯНИ ВОЛОДИМИРІВНИ**

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»

#### **Актуальність теми дисертації та отриманих результатів.**

Вивчення артеріальної гіпертензії (АГ) як основної причини фатальних та нефатальних серцево-судинних ускладнень, як і раніше, залишається актуальним через її широке поширення у всьому світі. Перебіг АГ навіть на ранніх стадіях захворювання все частіше супроводжується появою різноманітних метаболічних порушень, які часто залишаються тривалий час не діагностованими і надалі сприяють розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Загальновідомим є часте поєднання з артеріальною гіпертензією таких чинників ризику, як абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, цукровий діабет. Відомо, що АГ може суттєво посилюватися при захворюваннях щитовидної залози, насамперед за рахунок ендотеліальної дисфункції та порушення розслаблення гладком'язових клітин судин на фоні дисбалансу гормонів щитовидної залози. Субклінічний гіпотиреоз (СГ) також сприяє порушенню обміну речовин і збільшенню ризику виникнення нових метаболічних захворювань і погіршенню наявних кардіо-метаболічних порушень. Відомо, що фактори ризику розвитку АГ та СГ є спільними, тому поєднаний перебіг у пацієнта АГ та СГ може сприяти більш швидкому формуванню порушень та розвитку ускладнень обох захворювань. Окрім того, цьому сприяють і

спільні механізми розвитку, до яких належать окисно-відновний дисбаланс та запалення низького ступеня.

Суттєву роль у патогенезі АГ та СГ грають генетичні чинники, до яких належать поліморфізми генів SOD2 та SIRT1. Доступна інформація стосовно впливу поліморфізмів цих генів та комбінацій їх поліморфних варіантів SOD2 на АГ у поєднанні з СГ досить обмежена.

АГ та СГ є асоційованими з віком станами, проте хронологічний вік не завжди відповідає вираженості цих патологічних станів. Тому оцінка біологічного віку (БВ) наразі стала одним з ефективних інструментів прогнозування перебігу і оптимізації лікувально-профілактичних заходів пацієнтів з різноманітними хронічними неінфекційними захворюваннями. І хоча існує багато різних маркерів темпів старіння, як довжина теломер, артеріальна щільність, сіртуїн 1 тощо, досі немає єдиного стандартного методу оцінки БВ, який би мав високу ефективність у прогнозуванні захворюваності та смертності, але й міг бути впроваджений в клінічну практику.

Така коморбідність АГ та СГ на тлі процесів старіння вимагає особливого підходу через синергічний вплив нозологій одна на одну та темпи старіння, що призводить до ескалації ризику розвитку ускладнень, особливо кардіометаболічних. Тому, представлений у даному дисертаційному дослідженні оригінальний науковий пошук особливостей формування основних патогенетичних механізмів старіння на тлі АГ у поєднанні з СГ та їх внесок у перебіг коморбідної патології дає змогу оптимізувати лікувально-профілактичні заходи та розширити діагностичний потенціал у пацієнтів з прискореними темпами старіння з АГ у поєднанні з СГ, що і обумовлює актуальність та своєчасність представленої дисертаційної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
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» (№ держреєстрації 0120U000067). Здобувач є співвиконавцем вищезазначеної роботи.

**Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації.** Результати, отримані при виконанні дисертаційного дослідження, мають сучасний високий науково-методичний рівень. Були обрані сучасні та інформативні методи дослідження, що відповідають меті та завданням дисертації, кількість спостережень є достатньою. Достовірність та обґрунтованість дисертаційного дослідження, висновків та практичних рекомендацій доведено на основі обстеження 150 пацієнтів, серед них 70 осіб з артеріальною гіпертензією в поєднанні із субклінічним гіпотиреозом, 50 хворих на артеріальну гіпертензію та 30 здорових добровольців реципрокних за віком і статтю. Встановлення діагнозів та обстеження пацієнтів проводилось за спеціальними протоколами, що засновані на рекомендаціях, настановах та клінічних протоколах МОЗ України на засадах доказової медицини.

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. Положення, що представлені у дисертаційному дослідженні, отримані на основі даних власних досліджень, проаналізовані та зіставні з даними сучасної літератури. Сформульовані чіткі та лаконічні висновки, які відповідають поставленим задачам та меті.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У представленій дисертаційній роботі 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.

Визначено, що АГ у поєднанні з СГ є предиктором виникнення порушень перебігу основних механізмів старіння: окисно-відновних порушень та прозапального стану - з ризиком розвитку передчасного старіння та формуванням кардіометаболічного ризику.

Вперше в українській популяції визначена частота зустрічальності поліморфних варіантів rs7069102 гена SIRT1 та rs4880 гена SOD2, зміни в яких передбачають схильність до формування ранніх кардіометаболічних порушень та прискорюють темпи настання старіння. Встановлено зв'язок між носійством G- алелю rs7069102 гена SIRT1 та формуванням більш несприятливого кардіометаболічного профілю, однак більш повільних темпів старіння порівняно з іншими генотипами, а також зв'язок між генотипом C/C rs4880 гена SOD2 та формуванням більш несприятливого кардіометаболічного профілю та прискорених темпів старіння порівняно з іншими генотипами.

За результатами оцінки БВ власним способом, який включає визначення тиреотропного гормону та рівня загальних гідропероксидів було вперше визначено темпи старіння у хворих з коморбідним перебігом АГ у поєднанні з СГ. 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. 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. Покращення балансу окисно-відновних процесів є обов'язковою складовою в використанні додаткових лікувально-профілактичних заходів.

**Практичне значення одержаних результатів.** У своїй роботі Радченко А.О. обґрунтувала клінічну необхідність оцінки темпів старіння для пацієнтів з АГ у поєднанні з СГ, що значно розширює традиційні знання щодо діагностики передчасного старіння за умови коморбідного перебігу АГ та СГ. Дисертанткою представлено власний спосіб оцінки БВ, який включає антропометричні показники, визначення тиреотропного гормону та рівня загальних гідропероксидів та враховує зв'язок біомаркерів з кардіометаболічними порушеннями при коморбідному перебігу АГ у поєднанні СГ. Також представлений поетапний алгоритм визначення категорії ризику передчасного старіння досліджуваних пацієнтів.

З огляду на практичне значення отриманих результатів, було доведено, що вчасне виявлення та корекція кардіометаболічних факторів ризику на тлі терапії метформіном та розувастатином дозволяє лікарям-терапевтам, кардіологам, ендокринологам 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 індивідуальної оцінки перебігу поєданого перебігу АГ та СГ.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових статей, серед

яких 9 опубліковані у періодичних виданнях, що включені до наукометричних баз Scopus та Web of Science. За даними дослідження також опубліковано 17 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій всеукраїнського та міжнародного рівнів.

**Загальна характеристика змісту і структури дисертації.** Дисертація Радченко Анастасії Олегівни викладена державною мовою на 226 сторінках друкованого тексту. Дисертація має загальноприйнятну структуру. Роботу ілюстровано 19 таблицями, 16 рисунками.

В анотації, яка викладена українською та англійською мовами, стисло викладені основні етапи дослідження з отриманими результатами. Обрані ключові слова відповідають меті та змісту дослідження, та демонструють напрямок дослідження.

Вступ викладено послідовно та аргументовано, він містить інформацію щодо актуальності проблеми дослідження, новизни роботи, мети та завдань дослідження, особистого внеску дисертантки, апробації результатів на наукових заходах.

У розділі 1, «Огляд літератури», представлений аналіз сучасних наукових джерел за темою дослідження, який поділений на три підрозділи. Наведено сучасні дані щодо наявних методів оцінки БВ і, відповідно, темпів старіння. Наведено спільні фактори ризику АГ та СГ, наявність яких може сприяти пришвидшенню прогресування обох захворювань при їх коморбідному перебігу, а тому потребують скринінгу. Також наведені дані щодо менеджменту пацієнтів з АГ та СГ з огляду на спільні механізми розвитку з процесами старіння.

У розділі 2, «Матеріали і методи дослідження», детально описаний дизайн дослідження, критерії включення та виключення, загальна клініко-антропометрична характеристика пацієнтів за віковими категоріями, представлений опис використаних методів дослідження, наведені методи оцінки БВ.

*Розділ 3, «Результати власних досліджень»,* складається з 6 підрозділів та займає основний обсяг дисертації. В розділі представлена порівняльна характеристика пацієнтів з АГ залежно від наявного СГ. А саме відображені відмінності у кардіометаболічному профілі, показниках запалення, окисно-відновного балансу, маркерах старіння. 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. Проведено оцінку БВ пацієнтів за власним методом та представлено діагностичний алгоритм оцінки ризику передчасного старіння. Обґрунтовано ефективність антигіпертензивної терапії, розувастатину та метформіну в уповільненні темпів старіння.

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

Розділи дисертації викладені послідовно та логічно.

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

*Практичні рекомендації* викладені стисло та мають важливе клінічне значення для виявлення пацієнтів з прискореними темпами старіння з АГ і за умов наявності супутнього СГ.

Список літератури складається з 180 наукових праць (6 – кирилицею, 174 – латиницею), 3 додатків. Список використаних наукових джерел 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 оформлена у повній відповідності до існуючих вимог. Написана чітко та зрозумілою, літературною українською мовою, має

логічний науковий виклад текстового та ілюстративного матеріалу та є завершеною науковою працею.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.** Дисертаційна робота є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів дослідження. Отримані результати дослідження за науковою новизною, практичною значимістю та обґрунтованістю й достовірністю висновків слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Однак зустрічаються деякі стилістичні помилки. Зауваження не є принциповими та не знижують якість проведеного дослідження, науково-практичної цінності дисертаційної роботи. Робота справляє гарне враження: актуальна, адекватно поставлена мета та завдання, вдало підібрані методи дослідження, змістовний виклад результатів досліджень, вагома новизна роботи та теоретичне і практичне значення, що є свідченням зрілості автора як перспективного клініциста і науковця.

В процесі рецензування роботи виникли запитання дискусійного характеру:

1. На Вашу думку, чи будуть результати лікування однаково ефективними з метою уповільнення темпів старіння як у пацієнтів лише з артеріальною гіпертензією, так і у пацієнтів при поєднанні артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу?
2. Зважаючи на те, що результати дослідження були отримані в довоєнний період, як ви вважаєте як можуть змінитися у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом темпи старіння в воєнний та післявоєнний період і які фактори з наведених у дисертаційній роботі, на Вашу думку, будуть мати найбільший внесок?



3. Отримані Вами результати свідчать про відмінності у кардіометаболічному статусі, маркерах запалення та окисно-відновної рівноваги між пацієнтами в групах з артеріальною гіпертензією та у поєднанні артеріальної гіпертензії з субклінічним гіпотиреозом залежно від поліморфного варіанту генів SOD2 та SIRT1. Чи міг би поліморфізм цих генів мати певний вплив на очікувані результати щодо зміни швидкості старіння у досліджуваних пацієнтів?

**Дані про відсутність порушень академічної доброчесності.** За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації не виявлено. Дисертація є результатом власних досліджень здобувача. Текст представленої дисертації перевірений програмою «Unichesk» та є оригінальним на 91%.

**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», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціалізація «Внутрішні хвороби», є закінченою, самостійною, кваліфікаційною науково-дослідною роботою, яка містить вирішення актуального наукового завдання внутрішньої медицини щодо 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. Робота містить нові науково обґрунтовані положення, які не були представлені до захисту раніше.

Представлена дисертаційна робота за актуальністю, обсягом сучасних досліджень, результатами, науковою новизною і практичним значенням 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:**

професор кафедри  
сімейної медицини ФПО  
та пропедевтики внутрішньої медицини  
Дніпровського державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор

Тетяна КОЛЕСНИК

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 16:23:26 15.08.2024

Назва файлу з підписом: Відгук\_Колесник\_ТВ\_Радченко\_ф.pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 145.5 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Відгук\_Колесник\_ТВ\_Радченко\_ф.pdf

Розмір файлу без підпису: 145.9 КБ

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

Підписувач: Колесник Тетяна Володимирівна

П.І.Б.: Колесник Тетяна Володимирівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2399710483

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 16:23:22 15.08.2024

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

Серійний номер: 382367105294AF970400000018605600CD44BD02

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