

## **РЕЦЕНЗІЯ**

доктора медичних наук, професора, завідувача  
відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень  
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

**Ковалю Сергію Миколайовичу**

на дисертаційну роботу

**Радченко Анастасії Олегівни**

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

У механізмах прискореного старіння та прогресування артеріальної гіпертензії і субклінічного гіпотиреозу лежать схожі патологічні зміни, серед яких, запалення низьких градацій та порушення окисно-відновної рівноваги грають ключову роль. Календарний вік, хоча і є індикатором старіння, не завжди відображає повною мірою поточний метаболічний стан організму. Біологічний вік може змінюватися під впливом різноманітних факторів внутрішнього та зовнішнього середовища, а тому краще відповідає наявним змінам в організмі, які асоціюються з перебігом процесів старіння. Проте, ні в Україні, ні в усьому світі досі немає оптимальних інструментів для оцінки біологічного віку та швидкості старіння, інформативність яких була б високою незалежно від наявних у пацієнтів захворювань чи їх відсутності. Також кількість інструментів для оцінки старіння, що доступні для імплементації в клінічну практику, є вкрай обмеженою.

Перебіг артеріальної гіпертензії у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом асоціюється з підвищеною частотою та вираженістю низки спільних факторів кардіоваскулярного ризику та патогенетичних механізмів. За даними сучасної наукової літератури кардіоваскулярні фактори ризику сприяють активізації наявних процесів старіння. Тому важливою є розробка такого методу розрахунку біологічного віку, який би враховував ці особливості. Окрім того, вираженість і частота таких факторів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом має суттєві відмінності, за результатами досліджень різних авторів. Зважаючи на це, актуальним є з'ясування патогенетичних механізмів розвитку передчасного старіння у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом на підставі оцінки 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 SIRT1 та SOD2, а оцінка змін темпів старіння під впливом терапії дозволить оптимізувати наявні лікувально-профілактичні заходи.

### **Аналіз змісту дисертації, її методичний рівень і ступінь завершеності**

Дисертація, яка рецензується, оформлена згідно вимог, що ставляться до таких робіт та містить усі основні структурні елементи. Зокрема, в анотації, українською та англійською мовами, висвітлено зміст та основні результати дослідження, зазначено елементи наукової новизни та практичного значення, ключові слова. Подано список опублікованих праць за темою дисертації, кількість яких є достатньою для відображення основних результатів проведених досліджень, із зазначенням частки особистої участі та наукового доробку здобувача.

Основна частина дисертації складається із вступу, трьох розділів, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури і додатків. Основний текст дисертації

викладено на 226 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 16 рисунками. Список використаних джерел включає 180 найменувань.

У вступі авторкою у традиційному порядку наведено основні дані про дисертаційну роботу, де окреслено мету, завдання дослідження, наукові та практичні результати, представлені результати впровадження отриманих даних.

Розділ «Огляд літератури» викладений на 25 сторінках. Складається з 3 підрозділів, у яких автор аналізує літературні дані щодо особливостей перебігу процесів старіння і відомих діагностичних маркерів передчасного старіння, відмінностей у формуванні кардіометаболічного ризику при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу та висвітлює сучасні лікувально-профілактичні заходи у пацієнтів з цією коморбідною патологією, спрямовані, в тому числі, на уповільнення темпів старіння. Аналіз наведених літературних даних дозволяє зробити висновок про актуальність вивчення патогенетичних механізмів старіння саме у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом. Виклад матеріалу цього розділу загалом логічний та послідовний, що дозволяє вважати розділ «Огляд літератури» обґрунтованим і достатнім для розуміння проблеми.

Розділ 2 «Матеріали та методи». Дисертаційна робота виконана упродовж 2019-2024 рр. на базі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». У цьому розділі описано обсяг дослідженого матеріалу та використані методи для його обробки й аналізу. Вибір напряму та етапів досліджень обґрунтований та відображає науковий пошук дисертантки для досягнення поставленої мети.

Основну частину дисертації займають «Результати власних досліджень». В шести підрозділах даного розділу відображена послідовна реалізація всіх поставлених завдань. Автором узагальнено результати досліджень та отримано нові дані щодо формування темпів старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом, розроблено алгоритм оцінки ризику передчасного старіння та проаналізовано шляхи оптимізації

лікувально-профілактичних заходів серед пацієнтів з прискореними темпами старіння.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» авторкою проведено підсумок одержаних результатів власних досліджень та надано їх аналіз. Матеріали розділу в узагальненому вигляді вказують на виконання дисертантом поставленої мети. Загалом даний розділ добре опрацьований, проведені дослідження науково узагальнені.

Висновки нараховують сім пунктів, повністю ґрунтуються на результатах власних досліджень та їх теоретично обґрунтованих узагальненнях, відповідають меті, завданням і змісту роботи.

Практичні рекомендації складаються з трьох пунктів, у яких дисертантка пропонує покращити скринінг субклінічного гіпотиреозу серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією у клінічній практиці та визначати у цієї категорії пацієнтів ризик передчасного старіння з повторною його оцінкою після корекції кардіометаболічних факторів ризику. Також рекомендовано включення в терапію розувастатину 5-10 мг на добу та метформіну 500-1000 мг двічі на добу з метою уповільнення швидкості старіння.

Використана література відповідає напрямку дослідження. Список літературних джерел оформлений відповідно до бібліографічних вимог.

Додатки займають 18 сторінок. У цьому розділі дисертантка розмістила копії своїх здобутків, до яких належать: список опублікованих праць за темою дисертації, копії актів впроваджень, копія рішення про видачу патенту. Надані матеріали підтверджують наукову новизну, теоретичне та практичне значення дисертаційної роботи.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації та їх вірогідність підтверджується високим методичним рівнем поставлених експериментів, логічністю та послідовністю виконаних етапів досліджень; відповідністю поставленій меті й завданням роботи вибраних методів

досліджень. Окрім того, результати досліджень узагальнені й детально проаналізовані.

Отже, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, які базуються на результатах досліджень, є достатньо високою. Варто зазначити, що визначення мети дослідження цілком відповідає актуальності теми та її науково-практичному значенню. Крім того, мета і завдання досліджень з усією повнотою витікають із назви обраної дисертаційної праці. Наведені у дисертації об'єкт, предмет та методи дослідження відповідають основним напрямкам роботи.

### **Наукова новизна і практичне значення одержаних результатів**

Підтверджено, що сукупний перебіг артеріальної гіпертензії у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом є предиктором виникнення порушень основних механізмів старіння. Розширено уявлення про патогенетичний вплив маркерів запалення (С-реактивного протеїну, фактору 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 віком від 25 до 59 років та, окремо, серед пацієнтів молодого (від 25 до 44 років) та середнього (від 45 до 59 років) віку.

Вперше в українській популяції визначена частота 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, з одного боку, та більш повільних темпів старіння, з іншого боку, у порівнянні з іншими генотипами. Також виявлено зв'язок між генотипом C/C rs4880 гена SOD2 та формуванням більш несприятливого кардіометаболічного профілю і прискорених темпів старіння порівняно з іншими генотипами.

Результати роботи вперше дозволили у хворих з коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та субклінічного гіпотиреозу визначити два різновиди клінічних фенотипів старіння: нормальне/уповільнене та прискорене, за результатами оцінки біологічного віку за власним методом, який включає оцінку тиреотропного гормону та рівнів загальних гідропероксидів. Даний метод не використовували раніше у калькуляторах темпів старіння.

Розроблено та обґрунтовано необхідність застосування алгоритму оцінки ризику передчасного старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та субклінічним гіпотиреозом. Визначення ризику передчасного старіння на основі оцінки біологічного віку 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 прискореними темпами старіння та надасть можливість лікарям практичної ланки охорони здоров'я призначати персоналізовані лікувально-профілактичні заходи з урахуванням кардіометаболічних порушень з метою уповільнення темпів старіння у пацієнтів на артеріальну гіпертензію в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом залежно від віку та статі.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Результати дисертаційного дослідження, в тому числі, й основні наукові положення роботи, повністю висвітлені в 30 наукових працях, серед них 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.

### **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації**

Аналіз змісту дисертації свідчить про те, що вона виконана на достатньо високому науково-методичному рівні. До дисертаційної роботи є наступне зауваження: недостатньо проаналізовані гендерні особливості метаболічних

порушень та відмінності у індикаторах темпів старіння. Однак, дане зауваження не є принциповим і не зменшує наукової цінності та проблемного значення виконаної роботи.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чим Ви можете пояснити отримані Вами результати, які свідчать про те, що наявність субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, з одного боку, асоціюється з більш вираженими метаболічними порушеннями, а з іншого – вищими рівнями SIRT1?
2. За рахунок чого розувастатин та метформін можуть гальмувати перебіг процесів старіння у обстежених Вами хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом?

## **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 оптимізації ранньої діагностики передчасного старіння. Робота містить нові науково обґрунтовані положення, які не були представлені до захисту раніше.

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 здобувачка заслуговує присудження ступеня доктора філософії (PhD).

Рецензент,  
завідувач відділу  
артеріальної гіпертензії та  
профілактики її ускладнень  
доктор медичних наук, професор





Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:41:23 14.08.2024

Назва файлу з підписом: Рецензія-Коваль СМ-Спецрада СВР 1 Радченко-.pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 275.0 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Рецензія-Коваль СМ-Спецрада СВР 1 Радченко-.pdf  
Розмір файлу без підпису: 273.1 КБ

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

Підписувач: Коваль Сергій Миколайович

П.І.Б.: Коваль Сергій Миколайович

Країна: Україна

РНОКПП: 2010217193

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:41:10  
14.08.2024

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

Серійний номер: 382367105294AF97040000001FF88C00EF94BC02

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