

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента **Шкарупи Володимира Миколайовича**,
доктора біологічних наук, завідувача кафедри медичної біології,
старшого наукового співробітника Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова

на дисертаційну роботу

аспірантки кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2

ВНМУ ім. М. І. Пирогова

Сурсаєвої Людмили Миколаївни

**«Діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена мозкового
натрійуретичного пептиду та плазмових концентрацій М– і С–
натрійуретичних пептидів у жінок з хронічною серцевою недостатністю,
що виникла на тлі есенціальної гіпертензії»**,

подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду

ДФ 05.600.056 при Вінницькому національному медичному університеті
ім. М. І. Пирогова 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»

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Регуляція нормального артеріального тиску являє собою багаторівневу систему в якій вагому роль відіграє в т. ч. натрійуретична пептидна система, значення якої показано у патогенезі есенціальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності. Однією з важливих ознак хронічної серцевої недостатності є підвищення концентрації натрійуретичних пептидів у плазмі периферичної крові, починаючи зі стадії безсимптомної дисфункції лівого шлуночка. В даний час визначення вмісту цих гормонів не тільки використовують для прогнозування та оцінки ефективності лікування, але також рекомендують як метод діагностики серцевої недостатності. Визначення концентрації натрійуретичних пептидів полегшує діагностику серцевої недостатності на ранніх стадіях, що є особливо актуальним, оскільки задишка,

набряки, швидка стомлюваність часто є симптомами інших захворювань. При цьому, якщо рівень М-натрійуретичного пептиду (натрійуретичного пептиду В-типу) є загальновизнаним біомаркером, то значення пептиду С-типу, який, на відміну інших, не має прямої натрійуретичної активності залишається малодослідженим.

Проведені упродовж останнього десятиріччя років дослідження дозволили ідентифікувати десятки генетичних варіантів, що безпосередньо або опосередковано беруть участь в регуляції артеріального тиску та асоційованих з виникненням есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Враховуючи сучасні досягнення у вивченні патогенезу цих патологій, можна припустити вплив поліморфізму генів натрійуретичних пептидів на розвиток та прогресування хронічної серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії. Найбільш вивченим серед числа генетичних варіантів, що досліджуються як можливі біомаркери, асоційовані з хронічною серцевою недостатністю та есенціальною гіпертензією є ОНП rs198389 гена *BNP* (*NPPB*), який впливає на рівень експресії М-натрійуретичного пептиду. Поряд з цим, у світових базах даних ОНП (Ensemble та ін.) відсутня інформація щодо розподілу варіантів (алелі і генотипи) rs198389 гена *BNP* у популяції європеоїдів, які представляють регіони України, так само, як і в доступній літературі – у пацієнтів з есенціальною гіпертензією тієї ж географічної та етнічної приналежності є поодинокі роботи щодо цих показників у представників чоловічої статі. Діагностичне значення цього поліморфізму щодо ризику розвитку та особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності, що виникла на тлі есенціальної гіпертензії за даними світової літератури залишається суперечливим, а в Україні (для жінок) – не дослідженим.

Тому актуальність дисертаційної роботи Сурсаєвої Людмили Миколаївни, яка присвячена оптимізації діагностичних критеріїв та тактики ведення жінок з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі есенціальної гіпертензії на підставі встановлення клінічно-генетичних асоціацій ОНП rs198389 гена *BNP* (*NPPB*) і плазмових концентрацій М– і С–натрійуретичних пептидів, а також визначення їх значущості для діагностики і прогнозування клінічного перебігу зазначеної патології не викликає сумнівів.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Сурсаєвої Л. М. виконана на високому науковому рівні, дисертанткою здійснено ґрунтовний огляд та аналіз сучасних літературних джерел за темою дослідження, чітко сформульована мета та окреслені завдання роботи, розроблена методологія, що включає сучасні методи оцінки стану серцево-судинної системи при есенціальній гіпертензії та хронічної серцевої недостатності, розроблено методи прогнозу розвитку вказаних патологій у загальній популяції жінок 40-65 років та обґрунтовано використання комплексного підходу до діагностики структурних змін міокарда при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. Результати роботи можуть бути правомірними щодо загальної популяції жінок Поділля 40-65 років, оскільки досліджена вибірка була репрезентативною за кількісними та якісними характеристиками. Основні результати дисертаційної роботи висвітлено в 4 наукових роботах, які є сучасними та актуальними публікаціями, підготовленими на високому науковому рівні та рекомендовані Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, та 3 тезах доповідей в матеріалах міжнародних конференцій.

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

В роботі вперше встановлена частота поліморфних варіантів rs198389 гена *VNP* (алелей і генотипів) у популяції жінок-мешканок Поділля 40-65 років без ознак серцево-судинної патології, хворих з есенціальною гіпертензією II ст. та з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі есенціальній гіпертензії. Носійство поліморфної алелі С у жінок в постменопаузі асоціювалось із вищими плазмовими рівнями МНП та змінами ехокардіографічних показників, що свідчать про патологічне ремоделювання міокарда. У всіх групах зіставлення найвищі показники циркулюючих пептидів

визначались при нормальній масі тіла обстежених і були меншими при більших показниках ІМТ. Разом з тим, достовірно вищі плазмові рівні МНП при будь-якому ІМТ мали носії алелі С rs198389. Враховуючи вказані відмінності дисертанткою вперше для ранньої діагностики гіпертрофії лівого шлуночка у жінок з есенціальною гіпертензією було запропоновано використання розрахованих порогових рівнів МНП з урахуванням носійства поліморфних варіантів rs198389 гена *BNP* та показника ІМТ.

З огляду на це авторка вважає доречним доповнити комплексний діагностичний алгоритм для жінок 40-65 років з есенціальною гіпертензією і хронічною серцевою недостатністю молекулярно-генетичним обстеженням, результати якого слугуватимуть уточнюючим фактором при інтерпретації даних лабораторних чи інструментальних методів обстеження.

Опубліковані наукові роботи за темою дисертації містять вичерпну інформацію щодо результатів дисертаційного дослідження та наукових положень, висвітлюють висновки і практичні рекомендації, сформульовані на основі узагальнених результатів.

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

Результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, є науково обґрунтованими, адже базуються на достатній кількості клінічних обстежень (113 пацієнток із есенціальною гіпертензією та 67 осіб групи контролю). Дисертанткою були раціонально обрані методи дослідження структурного та функціонального стану серцево-судинної системи, що рекомендовані в офіційних положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженого Наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, рекомендаціях Асоціації кардіологів України Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2016) та рекомендаціях з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (ESC) (2016).

Первинне обстеження включало детальне опитування, фізикальне

обстеження, ретроспективний аналіз медичної документації та оцінку відповідності критеріям включення/виключення. Стан ліпідного та вуглеводного обмінів оцінювали за показниками біохімії крові. Наявність гіпертрофії лівого шлуночка припускалась по даним ЕКГ та підтверджувалась результатами ЕхоКГ. Окрім загально-клінічних алгоритм обстеження включав молекулярно-генетичні (генотипування поліморфізму rs198389:T381C гена *BNP*) та імуноферментні методи (визначення плазмових рівнів МНП та СНП).

Дисертанткою було належним чином опановано методи статистичного аналізу, що дозволило якісно опрацювати отримані дані і порівняти їх із наявними даними, опублікованими у літературних джерелах.

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

Наукові завдання дослідження були виконані дисертанткою в повній мірі, на відмінному методологічному рівні у цілковитій відповідності до заявленої мети. Сурсаєва Л. М. самостійно обґрунтувала доцільність та актуальність запланованої роботи, сформулювала мету та окреслила задачі дослідження, провела інформаційний пошук, детальний аналіз літератури з обраної проблематики, розробила дизайн дослідження та алгоритм обстеження тематичних пацієнтів, на високому професійному рівні здійснила клінічне обстеження жінок усіх груп порівняння, провела статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Усі методи, використані у роботі, є сучасними та дозволяють отримати належні дані для статистичного аналізу. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлена робота.

5. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження полягає у розширенні знань про роль поліморфізму гена *BNP* (rs198389: T381C) у зміні плазмових рівнів мозкового та судинного натрійуретичних пептидів та вираженості процесів структурної перебудови міокарда у жінок 40-65 років при ЕГ та ХСН. Дисертаційна робота Сурсаєвої Л. М. доводить, що розподіл поліморфних варіантів гена *BNP* в подільській популяції не залежить від статі та не асоціюється із розвитком есенціальної гіпертензії чи хронічної серцевої

недостатності. Авторка розширює наявні відомості щодо залежності плазмових рівнів натрійуретичних пептидів від дії впливаючих факторів, таких як стать, вік, маса тіла, коморбідність та генетичне підґрунтя. Так, було показано, що у жінок усіх груп порівняння плазмові рівні МНП були достовірно вищі, аніж у аналогічних групах чоловіків, що зайвий раз доводить необхідність врахування статевого диморфізму при інтерпретації лабораторних показників і виводить діагностику есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності на більш високий рівень – персоналізованої медицини. Окрім того, даною роботою було підтверджено відомі дані про обернену залежність рівнів циркулюючого МНП від ІМТ. Авторка повідомляє, що серед обстежених жінок Подільського регіону України найвищі плазмові рівні мозкового натрійуретичного пептиду мали пацієнтки з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності. Водночас, була встановлена різниця у концентраціях пептиду з урахуванням поліморфізму rs198389 гена *BNP*: в усіх групах порівняння вищі плазмові рівні мали носії алелі С. Врахувавши вище зазначені відмінності дисертанткою було розраховано унікальні порогові рівні МНП для ранньої діагностики гіпертрофії лівого шлуночка з урахуванням носійства поліморфних варіантів rs198389 гена *BNP* та величини ІМТ, що має беззаперечне практичне значення для медицини.

Дисертаційна робота виконана як фрагмент планової НДР кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова: «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що беруть участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ держреєстрації 0116U005376).

6. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертанткою рекомендовано імплементувати в практичну медицину застосування розрахованих статевобумовлених межових рівнів МНП та СНП для покращення ранньої діагностики гіпертрофії лівого шлуночка у жінок з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Окрім того, для МНП авторка пропонує при інтерпретації лабораторних показників

коригувати вказані порогові рівні пептиду з урахуванням носійства поліморфних варіантів rs198389 гена *BNP* та ІМТ.

Обґрунтовано включення в діагностичний алгоритм для жінок есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю молекулярно-генетичного дослідження з метою генотипування за поліморфізмом rs198389 гена *BNP*, оскільки в роботі було доведено, що носійство алелі С, на відміну від гомозиготного варіанту Т381Т, асоціюється з вищими рівнями МНП в плазмі крові та ехокардіографічними показниками, які вказують на виражені структурні зміни міокарду.

Результати дослідження впроваджено у клінічну практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень НКП «Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення ВОР», Військово-медичного клінічного центру Центрального Регіону (м. Вінниця), КУ «Обласного медичного консультативно-діагностичного центру» Житомирської обласної ради, Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру. Теоретичні та практичні напрацювання інтегровані в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України.

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Результати перевірки дисертаційної роботи та наукових публікацій Сурсаєвої Л.М. антиплагіатною інтернет-системою «StrikePlagiarism.com» встановлена оригінальність тексту без ознак плагіату, самоплагіату, фабрикивання та фальсифікування даних, що свідчить про повне дотримання авторкою засад академічної доброчесності та корпоративної етики.

8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Узагальнюючи вищенаведене, слід відзначити, що дисертаційна робота Сурсаєвої Л. М. на тему «**Діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмових концентрацій М–і С–натрійуретичних пептидів у жінок з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі есенціальної гіпертензії**» є завершеною

самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати для вирішення актуальної науково-практичної задачі – покращення діагностики структурних змін міокарда при наявності есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності на основі визначення плазмових концентрацій МНП та СНП з урахуванням носійства поліморфних варіантів rs198389 гена мозкового натрійуретичного пептиду.

Робота представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», за своєю актуальністю, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів є закінченою, самостійною науковою роботою, що виконана на високому науково-методичному рівні та цілком задовольняє вимоги, які ставляться Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, а Сурсаєва Людмила Миколаївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

доктор біологічних наук,
завідувач кафедри медичної біології,
старший науковий співробітник
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова

Володимир ШКАРУПА