

Рецензія

рецензента, **Старжинської Ольги Леонідівни**, к. мед. н., доцента ЗВО кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

на дисертаційну роботу аспірантки кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова

Сурсасвої 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»

Актуальність обраної теми дисертації. Артеріальна гіпертензія (АГ) займає провідне місце в ієрархії хвороб системи кровообігу та вже давно вийшла за межі виключно медичної проблеми, перетворившись на значний суспільний та економічний тягар. Есенціальна гіпертензія (ЕГ) домінує у структурі усіх причин АГ. Старший вік, обтяжена спадковість, чоловіча стать, куріння, надлишкова маса тіла, атеросклероз, стрес, гіподинамія – ось неповний перелік основних факторів ризику розвитку ЕГ, що визначають її мультифакторну природу. Із прогресуванням ЕГ та розвитком хронічної серцевої недостатності (ХСН) формується один із найпоширеніших патологічних тандемів в практичній кардіології. Пов'язані етіологічно та патогенетично, вони мають спільний шлях свого прогресування, що проявляється структурними, функціональними та гуморальними порушеннями. Ремоделювання міокарда з формуванням гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) є чітким клінічним маркером прогресування ЕГ та поглиблення патологічних процесів у серцево-судинній системі. Впродовж

останніх років місце одного з біомаркерів, що віддзеркалює процеси ремоделювання міокарда та судин і найчастіше застосовується в практичній медицині, посідає представник сімейства натрійуретичних пептидів – мозковий натрійуретичний пептид (МНП). Однак, відомо, що плазмові рівні пептиду залежать від численних факторів: наявності певної серцево-судинної патології, статі, віку, коморбідності та генетичного підґрунтя.

Одним із найбільш досліджених однонуклеотидних поліморфізмів (single-nucleotide polymorphism, SNP) стосовно впливу на структурно-функціональний стан серцево-судинної системи є rs198389 (T381C) однонуклеотидний поліморфізм гена BNP, експресія якого визначає синтез, функціонування та біодеградацію натрійуретичних пептидів (НУП). Низка дослідників стверджує, що поліморфізм гена BNP може бути ще одним етіологічним чинником коливання плазмової концентрації пептиду.

Окрім того, відомо, що додатковим визначальним фактором у даних процесах може бути статевий диморфізм, адже в численних роботах вказується на важливість врахування статі при дослідженні біохімічних проявів успадкування поліморфізму одного і того ж гена у чоловіків та жінок.

Тому, дисертаційна робота 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» є своєчасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення актуальної задачі сучасної медицини – покращення діагностики процесів ремоделювання міокарда як важливої ланки прогресування гіпертонічної хвороби (ГХ) з розвитком хронічної серцевої недостатності на основі визначення плазмових концентрацій МНП та СНП з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (SNP rs198389: T381C).

Вказаний підхід дозволить запровадити у клінічну практику діагностичний алгоритм обстеження хворих для раннього виявлення ГЛШ та вчасної діагностики ХСН у гіпертензивних жінок Подільського регіону України 40-65 років шляхом визначення плазмових концентрацій МНП та СНП з урахуванням

носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (SNP rs198389: T381C) та використання індивідуалізованих, з урахуванням статі, порогових рівнів вказаних пептидів, особливо на первинному рівні надання медичної допомоги.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Робота в цілому подана як суцільне закінчене наукове дослідження, присвячене підвищенню ефективності діагностики ремоделювання міокарда у жінок на тлі ГХ та у разі формування ХСН у постменопаузі. Дисертація та опубліковані наукові роботи здобувача виконані та підготовлені на високому науковому рівні і базуються на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень (180 обстежених жінок 40-65 років, з яких 62 хворих на ГХ II ст. та 51 жінка з ГХ, що ускладнена ХСН). Автором підготовлено та опубліковано 4 наукових праці, що відповідають 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44: 1 стаття у виданні, що індексується у міжнародній наукометричній базі даних Scopus, та 3 публікації у фахових виданнях України. Результати дослідження представлені у 3 тезах доповідей в матеріалах міжнародних конференцій.

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

Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми та обґрунтовано доводять те, що жінки Подільського регіону України 40-65 років як без ознак серцево-судинної патології, так і хворі на ГХ та ХСН, мають вищі плазмові рівні таких натрійуретичних пептидів як МНП та СНП, аніж чоловіки аналогічного віку та клінічного статусу. Окрім того, визначено, що SNP rs198389: T381C гена BNP тісно корелює з плазмовою концентрацією пептиду в усіх групах дослідження, причому показники у гомозигот T381T є найнижчими. Разом з тим, плазмовий рівень СНП в усіх групах з досліджуваним поліморфізмом не асоціюється. Дисертанткою вперше для жінок

постменопаузального віку було розраховано скринінгові порогові рівні МНП для ранньої персоніфікованої діагностики ремоделювання міокарда при ГХ та при розвитку ХСН, які були скориговані не лише з урахуванням успадкування поліморфних варіантів гена BNP, а і показників ІМТ, адже авторкою була підтверджена обернена залежність плазмових рівнів пептиду від маси тіла. Вперше виявлено, що у носіїв поліморфної алелі С гена BNP (SNP rs198389: T381C), на відміну від гомозигот T381T, вищі плазмові рівні МНП достовірно корелюють із більш вираженими процесами ремоделювання міокарду за відповідними ЕхоКГ-показниками, що доводить доцільність включення генотипування за SNP rs198389: T381C гена BNP у діагностичний алгоритм з метою врахування успадкованого поліморфізму при інтерпретації лабораторних показників.

В опублікованих наукових працях здобувача повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які випливають із них.

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

Основні методи дослідження, які авторка використала у роботі, базуються на аналізі великого масиву джерел літератури, включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Результати дослідження отримані через обстеження достатньої кількості хворих на ГХ та ХСН та достатньої по об'єму групи контролю із застосуванням методів обстеження, які рекомендовані до використання міжнародними узгоджувальними документами (загально клінічні методи, ЕКГ, ехокардіографія, лабораторні біохімічні та імуноферментні дослідження). Математично – статистичний аналіз отриманих даних проведений коректно та дозволяє використовувати результати дослідження у подальшому обговоренні. Висновки, наукові положення та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння

здобувачем методологією наукової діяльності.

Для виконання поставленого завдання, дисертанткою було використано сучасні методи дослідження функціональних, структурних та гуморальних показників стану серцево-судинної системи. Методи досліджень, що використані в роботі, відповідають сучасним вимогам до наукових досліджень по вивченню ГХ та ХСН, які задекларовані 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). Авторка самостійно оволоділа усіма методами дослідження на високому рівні. У відповідності до завдань дослідження було проведено загально клінічне обстеження усіх пацієнток, ретельне вивчення медичної документації, здійснено лабораторне обстеження, що включало загально-клінічні, біохімічні та імуноферментні дослідження, цитогенетичне дослідження з метою визначення носійства поліморфних варіантів гена BNP, проведено також оцінку стану серцево-судинної системи шляхом вимірювання офісного АТ, аналізу ЕКГ та ЕхоКГ. Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно із застосуванням сучасних засобів та методик, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Дисертантка відмінно здійснила аналіз даних вітчизняних та іноземних джерел літератури по темі дослідження та провела порівняння отриманих власних даних із результатами раніше опублікованих досліджень, зробила коректні висновки.

Таким чином, варто відмітити високий рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Виконане наукове дослідження є вагомим доповненням до існуючих даних щодо ролі системи натрійуретичних пептидів, зокрема, двох його представників – мозкового та судинного, у маркуванні патологічних структурно-функціональних змін міокарду при ГХ та ХСН. Як наслідок, дисертаційна робота

відкриває нові можливості для персоніфікованої діагностики ГЛШ та ХСН у гіпертензивних жінок у постменопаузі. Так, дисертанткою було виявлено достовірні кореляційні зв'язки між плазмовим рівнем МНП та ехокардіографічними маркерами ремоделювання міокарда при ГХ різної тяжкості, у тому числі, при ускладненні її ХСН. Окрім того, було визначено, що плазмові рівні МНП є найвищими у жінок з ХСН, а також вищими в порівнянні з такими у чоловіків усіх клінічних груп. Ці відмінності спонукали до математичного розрахунку статево обумовлених порогових рівнів пептиду, що безумовно, заслуговує на впровадження в практичну клінічну діяльність в якості уточнюючого етапу загального діагностичного алгоритму.

Оцінка поширеності SNP rs198389: T381C гена BNP встановила, що серед поліморфних варіантів гена BNP в усіх жіночих групах спостереження переважають гетерозиготи T381C. Проте, жоден із варіантів поліморфізму достовірно не асоціювався із розвитком ГХ чи її прогресуванням у вигляді ХСН, навіть при наявності спадкової схильності до маніфестації серцево-судинної патології. З іншого боку, дисертанткою було вказано на чітку відмінність у плазмових рівнях МНП у гомозигот T381T: вони мали найнижчий показник в усіх групах у порівнянні з носіями алеля С. Ці розбіжності лягли в основу розрахунку порогових рівнів пептиду, скорегованих з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена BNP.

Розраховані порогові рівні мозкового натрійуретичного пептиду у жінок 40-65 років мають суттєве практичне значення, так як виводять процес діагностики ГЛШ при ГХ та ХСН на новий рівень, в основі якого лежить принцип «індивідуалізованої медицини». Окрім того, визначення рівнів циркулюючого пептиду є корисним в експертних та сумнівних випадках, коли застосування візуалізуючих методів дослідження є неможливим або утрудненим.

Заслуговує на увагу і запропонована дисертанткою математична прогностична модель ризику розвитку ХСН на тлі ГХ, що представлена у вигляді системи рівнянь. У побудові моделі були використані показники, що можуть бути отримані при рутинному обстеженні хворих і які мають найбільш вагому частку у розвитку даних патологій згідно результатів математичного аналізу. Дана модель

є зрозумілою, зручною у використанні та не потребує наявності у лікаря складного технічного забезпечення.

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). Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Щодо подальшого використання результатів дисертаційної роботи в медичній практиці, дисертантка обґрунтовано рекомендує застосовувати розраховані порогові рівні МНП та СНП для загальної популяції та у носіїв поліморфних варіантів гена BNP (SNP rs198389: T381C) з метою вдосконалення ранньої індивідуалізованої діагностики ремоделювання міокарда при розвитку ХСН у гіпертензивних жінок 40-65 років.

Окрім того, обґрунтовано впровадження у клінічну практику визначення у жінок постменопаузального віку, хворих на ГХ, SNP rs198389: T381C, оскільки носійство поліморфного алеля С асоціюється із вищими плазмовими рівнями МНП та більш вираженим ремоделюванням міокарду, у тому числі, з порушенням скоротливості, що має бути враховано при інтерпретації результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження у вказаній когорти осіб при діагностиці ХСН, особливо на доклінічних стадіях.

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. Рекомендовано розширювати мережу закладів охорони здоров'я, де буде впроваджено запропонований комплексний підхід до обстеження жінок 40-65 років з ГХ та ХСН, а також, вищих навчальних медичних закладів, де будуть вивчатись дані розробки.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. За результатами перевірки дисертаційної роботи та наукових публікацій антиплагіатною інтернет-системою «StrikePlagiarism.com» встановлено, що текст є оригінальним на 85,79%, не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності, наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

ВИСНОВОК

Підсумовуючи вище викладене, можна стверджувати, що дисертаційна робота Сурсаєвої Людмили Миколаївни 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 і самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що до дозволяють розв'язати актуальну задачу сучасної медицини – покращити діагностику патологічного ремоделювання міокарда на тлі гіпертонічної хвороби, у тому числі, ускладненої хронічною серцевою недостатністю, на основі визначення плазмових концентрацій МНП та СНП з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (SNP rs198389: T381C).

За своєю актуальністю, методологічним підходом до вирішення поставлених задач, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів є роботою, що виконана на високому науково-методичному рівні. Отримані під час виконання дослідження результати мають вагоме значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень.

Представлена наукова робота у повній мірі відповідає вимогам до дисертації доктора філософії, які зазначені у Порядку 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 вимогам до оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Отже, **Сурсаєва Людмила Миколаївна** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

к. мед. н., доцент ЗВО

кафедри внутрішньої медицини

медичного факультету №2

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

доцент Ольга СТАРЖИНСЬКА