

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

професора Рудика Юрія Степановича, д. мед. н., завідувача відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» на дисертаційну роботу аспірантки кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова Сурсаєвої Людмили Миколаївни «Діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмових концентрацій M- і C-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 є одним з найпоширеніших хронічних захворювань, що характеризуються стійким підвищенням артеріального тиску. Гіпертонія була однією з найбільш досліджуваних тем минулого століття і була одним з найбільш значущих супутніх захворювань, що сприяли розвитку інсульту, інфаркту міокарда, серцевої та ниркової недостатності.

Понад один мільярд дорослих людей у всьому світі страждають від підвищеного АТ. Висока поширеність артеріальної гіпертензії є однаковою в усіх соціально-економічних верствах, її поширеність зростає з віком, і сягає 60% населення старше 60 років. Останні оцінки припускають, що кількість пацієнтів з артеріальною гіпертензією може збільшитися на 15-20% і досягти близько 1,5 мільярда до 2025 року.

Одним із основних ускладнень артеріальної гіпертензії є серцева недостатність – патологічний стан, з яким, згідно деяких даних, живуть 26 млн людей у світі і який різко погіршує якість життя пацієнтів та часто призводить до фатальних серцево-судинних подій. В останні роки експериментальна наука та практична медицина почали широко застосовувати біомаркери для швидкої діагностики серцево-судинної патології і, зокрема, хронічної серцевої недостатності (ХСН). За вимогами сучасного світу біомаркер повинен бути високочутливим, специфічним, економічно вигідним, доступним, якісним. Наразі, медична спільнота визнала таким, що відповідає вказаним вимогам, мозковий натрійуретичний пептид (МНП), що довів свою ефективність в маркуванні структурно-функціональних змін серцево-судинної системи при есенціальній гіпертензії та ХСН. Проте, не зупиняються пошуки альтернативних біомаркерів, які змогли б або замінити, або доповнити МНП. Одним із таких маркерів-кандидатів є судинний натрійуретичний пептид, що володіє судинорозширювальним ефектом та, ймовірно, здатен призупиняти процеси ремоделювання міокарда.

Есенціальна гіпертензія, як і будь яка фенотипічна ознака, формується при взаємодії генетичного підґрунтя та факторів впливу. Ідентифікація варіантних (алельних) генів, які сприяють розвитку гіпертонії, ускладнюється тим, що фактори, які визначають АТ (серцевий викид і загальний периферичний опір), контролюються численними генами, які регулюють діяльність вегетативної нервової системи, рівновагу між вазопресорними та вазодепресорними гормонами, впливають на структуру серцево-судинної системи, об'єм рідини в організмі та функцію нирок. Таким чином, існує багато генів, які можуть брати участь у розвитку есенціальної гіпертензії. Одним із них є ген, що кодує секрецію і біодеградацію, фізіологічні та патологічні ефекти мозкового натрійуретичного пептиду як еталонного маркера активності РААС та функціонування серцево-судинної системи.

З іншого боку, сила прояву цих генів безпосередньо чи опосередковано

пов'язана із впливом інших чинників, таких як успадкована схильність до серцево-судинної патології, стать, коморбідність, спосіб життя. Зокрема, останнім часом багато уваги приділяється вивченню статевих особливостей маніфестації, перебігу, прогресування і навіть ефективності лікування ЕГ та ХСН. Окрім того, у численних літературних джерелах вказується на різницю в плазмових рівнях біомаркерів між особами чоловічої та жіночої статі.

Усе вищезазначене свідчить про те, що авторкою дисертаційної роботи «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» Сурсаєвою Людмилою Миколаївною підняті важливі питання сучасної кардіології, а саме дослідження є актуальним та дозволяє доповнити існуючі дані щодо діагностики ЕГ та ХСН.

## **ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

Дисертаційна робота Сурсаєвої Людмили Миколаївни є завершеною науково-дослідною роботою, що виконана на високому науковому рівні, та має велике значення для розвитку науки й практичної діяльності у діагностиці та лікуванні ХСН. Результати дослідження висвітлено в 4 публікаціях: 1 стаття у виданні, що індексується у міжнародній наукометричній базі даних Scopus, та 3 публікації у фахових виданнях України. Також вони були представлені у 3 тезах доповідей в матеріалах міжнародних конференцій. Усі публікації здобувача 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.

**НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ  
ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В  
ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ**

Внаслідок проведеного наукового дослідження авторкою вперше було встановлено, що частотний розподіл успадкованих поліморфних варіантів гена BNP у жінок Подільського регіону України не відрізняється від такого у чоловіків та не залежить від наявності чи відсутності кардіоваскулярної патології. Вперше було визначено, що жіноча стать асоціюється із вищими плазмовими рівнями мозкового та судинного натрійуретичного пептиду в усіх групах порівняння, аніж у осіб чоловічої статі. Підтверджено, що жінки з надлишковою масою тіла та ожирінням мають нижчі плазмові рівні пептидів в усіх групах порівняння на відміну від жінок з нормальними показниками ІМТ, про що неодноразово повідомлялось у вітчизняних та закордонних літературних джерелах. Окрім того, знайдено достовірні асоціації між носійством поліморфної алелі С, вищими плазмовими рівнями МНП та Ехо-показниками ремоделювання міокарда.

Вперше визначено перелік предикторів ризику розвитку ЕГ та ХСН специфічних саме для жінок 40-65 років і на їх основі розроблено унікальну математичну модель для вдосконалення діагностики ЕГ та ХСН у вказаних осіб.

Результати дослідження детально та цілісно описані в опублікованих наукових статтях.

**НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ,  
НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ,  
СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ**

Дисертанткою опановано сучасні методи дослідження, які включали збір скарг та анамнестичних даних, аналіз медичної документації, фізикальне

обстеження, аналіз ЕКГ та ЕхоКГ, загально-клінічні та імуноферментні лабораторні методи, цитогенетичне дослідження, сучасні методи математичної статистики, використавши які було отримано достовірні результати.

Дисертанткою було обстежено 180 жінок Подільського регіону України 40-65 років, які були об'єднані згідно з їх клінічним статусом у три групи спостереження: 67 осіб без ознак серцево-судинної патології становили групу контролю; 62 жінки з ЕГ II ст. було віднесено до першої основної групи та 51 жінка з ЕГ, що ускладнена ХСН склали другу основну групу. Кількість одиниць спостереження вважається достатньою, що дозволяє розцінювати отримані дані як науково обґрунтовані. При порівнянні отриманих результатів власного дослідження з існуючими даними, дисертанткою були сформульовані та обґрунтовані власні наукові положення, висновки та рекомендації.

## **РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ**

Дисертаційна робота виконана із залученням достатнього клінічного матеріалу на високому науковому та методичному рівнях. Згідно з метою роботи, дисертанткою були якісно виконані поставлені завдання, а саме: визначена розповсюдженість поліморфних варіантів гена BNP у жінок без ознак серцево-судинної патології, при ЕГ та ХСН; визначені плазмові рівні МНП та СНП з урахуванням клінічного статусу, успадкованого поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду, віку, ІМТ тощо; вивчено кореляційні зв'язки між плазмовими рівнями пептидів та показниками структурної перебудови міокарда при ЕГ та ХСН; розраховані унікальні специфічні для жінок 40-65 років порогові рівні пептидів, що можуть бути використані для персоналізованої діагностики ГЛШ у даних осіб; окреслені показники-

предиктори ризику, що мають найбільшу вагомість у розвитку ЕГ та ХСН серед жінок Поділля. Отримані результати базуються на матеріалах обстежень 180 жінок різного клінічного статусу. Дисертантка впевнено оволоділа методологією наукового дослідження, що дозволило якісно виконати поставлені задачі.

## **ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Отримані авторкою дисертації результати щодо особливостей розповсюдження поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду, відповідних плазмових рівнів МНП та СНП, специфічних показників структурної перебудови міокарда при ЕГ та ХСН у жіночій популяції Поділля дозволять покращити діагностику ГЛШ у вказаних осіб та допоможуть відібрати жінок, яким необхідно провести додаткове поглиблене обстеження.

Суттєве практичне значення має використання запропонованих розрахованих порогових рівнів МНП, що були скориговані у відповідності до успадкування поліморфних варіантів гена BNP та показників ІМТ, для вдосконалення ранньої діагностики ГЛШ у гіпертензивних жінок та у жінок з ХСН. Окрім того, запропоновано в діагностичний алгоритм у жінок з ЕГ та ХСН включити визначення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду для коректного аналізу лабораторних та інструментальних показників, оскільки носійство алелі С у жінок асоціюється з вищими плазмовими рівнями МНП та Ехо-показниками, що свідчать про процеси ремоделювання міокарду.

Дисертаційна робота виконувалася в рамках планової науково-дослідної роботи 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).

## ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ

Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках друкованого комп'ютерного тексту українською мовою. Вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Кожен з розділів власних досліджень (розділи 3-6) закінчуються висновками, які підсумовують отримані результати. Дисертація містить 27 рисунків та 31 таблицю.

Анотація підготовлена українською й англійською мовами та містить найбільш важливі результати дослідження, їх наукову та практичну цінність, публікації здобувача результатів дослідження.

У вступі авторка описує основні цілі та завдання роботи, чітко формулює об'єкт і предмет дослідження, висвітлює найважливіші з теоретичного та практичного погляду результати дослідження.

У 1 розділі *«Спадкові передумови діагностики ураження міокарду і судин при гіпертонічній хворобі та хронічній серцевій недостатності»* дисертантка провела ґрунтовний аналіз даних сучасної літератури (250 джерел), зосередивши свою увагу на статево обумовлених особливостях розвитку, перебігу та прогресуванню ГХ у жінок. Наводить ряд досліджень, в основі яких лежало вивчення натрійуретичних пептидів (зокрема, мозкового та судинного) з позиції можливого їх застосування для діагностики процесів ремоделювання міокарда. На особливу увагу заслуговує твердження про статево обумовлені відмінності в плазмових рівнях цих пептидів з урахуванням генетичного підґрунтя, в даному випадку успадкування поліморфних варіантів гена BNP.

У 2 розділі *«Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження»* наведений детальний клінічний опис жінок трьох груп порівняння, що сформували дизайн дослідження, чітко окреслений перелік

критеріїв включення та виключення, поданий статистичний опис за віком, тяжкістю перебігу гіпертонічної хвороби, наявними шкідливими звичками та особливостями метаболічного статусу, ґрунтовно описана методологія роботи.

Засвідчена відповідність проведеного дослідження основним біоетичним та морально-правовим нормам згідно чинних нормативних документів та законам України.

У розділі 3 *«Алельний поліморфізм гену BNP, плазмові рівні натрійуретичних пептидів та особливості функціонального стану серцево-судинної системи у жінок без ознак серцево-судинних захворювань»* авторка описує поширеність поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду, відповідні цим варіантам плазмові рівні МНП та СНП, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження у групі жінок без ознак серцево-судинної патології.

У розділі 4 *«Поліморфізм гена BNP та плазмові концентрації натрійуретичних пептидів у жінок з ЕГ та ЕГ, що ускладнена ХСН»* дисертантка описує особливості плазмових рівнів пептидів та показники біохімічного дослідження у жінок з ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН, з урахуванням поліморфізму гена BNP. Окремо наводяться результати розрахунку порогових рівнів МНП та СНП для персоніфікованої діагностики ГЛШ у жінок Поділля 40-65 років.

У розділі 5 *«Структурні і функціональні особливості міокарда у жінок-носіїв поліморфних варіантів гена BNP з есенціальною гіпертензією та при її ускладненні хронічною серцевою недостатністю»* дисертанткою наведені результати аналізу особливостей структурно-функціональних показників міокарда у жінок при ЕГ та ХСН з урахуванням успадкування поліморфних варіантів гена BNP.

У розділі 6 *«Асоціація плазмових рівнів МНП та СНП із структурно-функціональними особливостями міокарда у жінок з есенціальною гіпертензією. Предиктори розвитку та риси «фенотипового портрету»*



*есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності»* Л. М. Сурсаєва проводить аналіз кореляційних зв'язків плазмових рівнів пептидів із ехокардіографічними показниками, окреслює перелік предикторів ризику, що у жінок асоціюються з розвитком ЕГ та ХСН. На основі цих показників була побудована математична прогностична модель, як додатковий розрахунковий метод верифікації ЕГ та ХСН.

У 7 розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* авторка проводить аналіз результатів власної роботи, порівнюючи отримані дані з результатами інших дослідників та оприлюднених раніше. У цьому розділі демонструється вміння здобувачки аналізувати та узагальнювати отримані дані.

В кінці роботи дисертантка підсумовує основні здобутки дисертаційної роботи, формулюючи 7 висновків, які ґрунтуються виключно на результатах власного дослідження. Висновки відповідають поставленим завданням та меті роботи.

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ**

Результати даного дисертаційного дослідження мають велику практичну цінність, оскільки дозволяють покращити верифікацію ГЛШ при ЕГ та ХСН у жінок за допомогою використання сучасних спеціалізованих високоточних біомаркерів, порогові рівні яких розраховані у відповідності до статі, ІМТ, поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та наявності кардіоваскулярної патології. В сучасному світі використання біомаркерів займає чільне місце в комплексному діагностичному алгоритмі для повноцінного обстеження пацієнтів, а в деяких випадках може навіть замінити використання інструментальних методів (утруднення або неможливість проведення ЕКГ та Ехо-КГ). Саме тому результати дисертації можна рекомендувати до впровадження у навчальний процес для ознайомлення

здобувачів вищої освіти з сучасними та ефективними методами діагностики ремоделювання міокарда при ЕГ та ХСН, особливостями їх застосування та клінічної інтерпретації, а також у практичну діяльність лікарів-загальної практики, терапевтів та кардіологів при веденні хворих на ЕГ та ХСН.

Результати дисертаційного дослідження вже впроваджені 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 та у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

## **ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА**

Суттєвих зауважень до змісту дисертації немає. Дисертація написана науковою українською мовою. Втім, у тексті зустрічаються поодинокі друкарські описки, деякі граматичні помилки, стилістичні неточності, інколи – повторення однієї й тієї ж інформації у тексті. Певним недоліком слід вважати велику кількість використаних літературних джерел, опублікованих понад 10 років тому (76 посилань, що становить 30,76%). Бажаним з моєї точки зору було б привести клінічні приклади застосування М– і С–натрійуретичних пептидів, щоб продемонструвати доцільність використання СНП як додаткового біомаркеру чи його переваги як альтернативного діагностичного біомаркеру.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання.

1. Чи можете Ви описати клінічні приклади, коли використання СНП як діагностичного біомаркеру має переваги перед МНП?

2. Вкажіть причину відмінності розрахованих порогових рівнів МНП, що висвітлені у Вашій роботі, від загальностатистичних?

3. Чим можна пояснити вищі плазмові рівні МНП у носіїв алелі С гена *BNP* порівняно з носіями алелі Т?

## **ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ**

За результатами перевірки тексту дисертації Сурсаєвої Людмили Миколаївни, а також матеріалів, опублікованих у періодичних наукових виданнях за результатами дисертаційного дослідження, встановлена відсутність ознак плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування. Усі цитати позначені та належним чином відображені у списку використаної літератури.

## **ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ**

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», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науковою працею, а результати її дозволяють вирішити актуальну задачу сучасної кардіології – покращити діагностику патологічних змін структури міокарда на тлі есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності, на основі визначення плазмових концентрацій МНП та СНП з

урахуванням носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (SNP rs198389: T381C). Усі поставлені завдання виконані авторкою самостійно та на високому методичному рівні.

За актуальністю теми, методологією дослідження, достовірністю отриманих результатів, змістом, обґрунтованістю результатів, висновків і практичних рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Сурсаєвої Л. М. «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», повною мірою 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент –**

завідувач відділу клінічної  
фармакології та фармакогенетики  
неінфекційних захворювань  
ДУ «Національний інститут  
терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,  
д. мед. н., професор

Юрій РУДИК