

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора Князькової Ірини Іванівни, д. мед. н., завідувачки кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету 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 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»

Ступінь актуальності обраної теми.

Есенціальна гіпертензія, незважаючи на важливі досягнення в нашому розумінні її патофізіології та наявності ефективних стратегій лікування, залишається основним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Але, варто зауважити, є фактором, який можна контролювати. Високий артеріальний тиск (АТ) підвищує ризик ССЗ та фатальних серцево-судинних подій для мільйонів людей у всьому світі, і є докази того, що проблема з часом лише поглиблюється. За останнє десятиліття у багатьох країнах зросли показники захворюваності на гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та ішемічну хворобу серця (ІХС), поширеності хронічної хвороби нирок та серцевої недостатності. Основною причиною цих тенденцій є неадекватний контроль АТ у гіпертонічної популяції. За даним дослідників 43 мільйони людей у Сполучених Штатах мають гіпертонію або приймають антигіпертензивні препарати, що становить $\approx 24\%$ дорослого населення. Цей відсоток змінюється в

залежності від етнічної приналежності, віку, статі (гіпертонія більш поширена у чоловіків, хоча менопауза, як правило, скасовує цю різницю), соціально-економічного статусу. Із даного твердження цілком логічно формується необхідність для майбутніх наукових досліджень обирати не змішані когорти, а однотипні за віком, статтю, етнічною расою і навіть регіоном проживання.

В основі ЕГ лежить складний ланцюг патофізіологічних, патоморфологічних та патогуморальних змін, які, безумовно, регулюються масивним генетичним підґрунтям. Результати, отримані в рамках численних повномасштабних досліджень геному людини, вказують на наявність щонайменше 107 локусів, гени яких відповідають за серцево-судинний гомеостаз, і експресія яких безпосередньо чи опосередковано впливає на тонус судин та, відповідно, рівень АТ. А якщо врахувати наявність спонтанних чи індукованих однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) цих генів, то кількість специфічних фенотипічних варіантів ЕГ та ХСН сягає величезної кількості і вимагає врахування спадкових факторів при інтерпретації результатів загально-клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Як відомо, тривале підвищення АТ призводить до патологічних структурних та функціональних змін серцево-судинної системи, що в багатьох випадках присутні задовго до клінічної маніфестації ЕГ чи ХСН. Саме тому, рання діагностика процесів ремоделювання міокарда, а з огляду на вище зазначене, ще й з урахуванням віку, статі, етносу, генетики та інших гіпертензіогенних факторів, є дійсно актуальною та своєчасною задачею сучасної медицини та науки.

В останні десятиліття в клінічній практиці почали широко застосовувати біомаркери, як зручні, швидкі та досить інформативні методи діагностики захворювань. Серцево-судинна патологія теж не виключення. Зокрема, один із представників сімейства натрійуретичних пептидів – мозковий натрійуретичний пептид – посідає чільне місце в переліку методів диференційної діагностики задишки респіраторного та серцевого генезу, а наразі продовжуються наукові

пошуки в уточненні його ролі в маркуванні ремоделювання міокарда при ЕГ та ХСН. Окрім того ведуться дослідження, що мають на меті обґрунтувати використання іншого натрійуретичного пептиду – судинного – як альтернативного біомаркеру патологічних змін серцево-судинної системи.

Таким чином, 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 важливої задачі сучасної кардіології – покращення діагностики патологічних структурних змін міокарда у жінок постменопаузального віку з ЕГ та ХСН на основі визначення плазмових концентрацій BNP та CNP з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (SNP rs198389: T381C).

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Сурсаєвої Людмили Миколаївни виконана на високому науковому рівні. Дисертанткою було здійснено фундаментальний огляд та ґрунтовний аналіз даних в наявних вітчизняних та міжнародних літературних джерелах, розроблено методологію дослідження та проведено достатню кількість клінічних спостережень. Результати власного дослідження були належним чином порівняні із існуючими даними. Чітко сформовані висновки та практичні рекомендації.

Усі опубліковані праці за результатами даного наукового дослідження є сучасними науковими роботами, що підготовлені на високому рівні 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, тези доповідей в матеріалах 3 міжнародних конференцій.

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

Наукова новизна роботи полягає в тому, що отримані у дисертаційному дослідженні результати доповнюють дані інших авторів з обраної теми та обґрунтовано доводять необхідність врахування успадкованого поліморфізму гена BNP при інтерпретації результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження при діагностиці ЕГ та ХСН у жінок в постменопаузі, що проживають на території Подільського регіону України. Авторкою вперше було показано відсутність різниці у поширеності поліморфних варіантів гена BNP серед жіночої та чоловічої популяції. Встановлено, що плазмові рівні BNP та CNP у обстежених жінок достовірно вищі, аніж у чоловіків аналогічного віку та клінічного статусу. Дисертанткою підтверджені існуючі дані про обернену залежність концентрацій циркулюючого пептиду від показника ІМТ та доведено, що у жінок з ХСН плазмові рівні BNP достовірно вищі, аніж у жінок з ЕГ II ст. та у осіб групи контролю. Вперше у жінок було знайдено асоціацію між поліморфізмом гена BNP, рівнем пептиду та ехокардіографічними показниками ремоделювання міокарду: носії алелі С в усіх групах порівняння мали вищі плазмові рівні BNP, аніж гомозиготи Т381Т, та асоціювались із більш вираженими патологічними структурними змінами міокарду при наявності у обстежених ХСН.

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

Результати наукового дослідження, сформовані наукові положення,

висновки та рекомендації ґрунтуються на значному об'ємі клінічної роботи. Так дисертанткою самостійно було обстежено 180 жінок постменопаузального віку, серед яких 67 не мали ознак серцево-судинної патології, у 62 жінок була верифікована ЕГ II ст. з ГЛШ та 51 жінка мала ЕГ, що ускладнилась ХСН. На основі отриманих даних дисертанткою самостійно було виконано належний математично-статистичний аналіз, застосовуючи сучасне програмне забезпечення та перелік сучасних статистичних методик. Результати дослідження були порівняні із літературними даними як вітчизняних дослідників, так і закордонних колег. Тому варто зазначити, що отримані результати, наукові положення, висновки та результати, що сформовані у дисертації мають достатній рівень достовірності та є науково обґрунтованими.

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

Аналіз виконання поставленого перед науковою роботою завдання, встановив, що здобувачкою було належним чином обрано методологію дослідження, здійснено обстеження достатньої кількості пацієнток, проведено огляд наукової літератури та сформовано висновки. Згідно зазначених завдань дослідження аспіранткою виконувалися наступні процедури: збір скарг, анамнезу захворювання та життя хворих, ретроспективний аналіз медичної документації, фізикальне обстеження жінок, лабораторне дослідження, що включало загально-клінічні (загальний аналіз крові та січі), біохімічні (електроліти крові, печінкові та ниркові проби, показники ліпідного та вуглеводного обмінів) та імуноферментні (плазмові рівні BNP та CNP) методи, ЕКГ, ЕхоКГ та цитогенетичне дослідження (генотипування поліморфізму гена BNP). Дані заходи були проведені на високому науковому рівні, що свідчить про вільне володіння дисертанткою методологією наукової діяльності. Результати роботи були опубліковані у провідних виданнях та пройшли рецензування видавцями видань.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Наукова робота має суттєве теоретичне значення, адже доповнює існуючі дані про структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи при ЕГ та при прогресуванні її у хронічну серцеву недостатність, їх зв'язок із спадковими та зовнішніми впливаючими факторами та про нові можливості ранньої персоніфікованої діагностики цих змін за допомогою біомаркерів з урахуванням статевого диморфізму, особливостей метаболічного фенотипу та поліморфізму гена BNP. За допомогою математичного моделювання було визначено перелік предикторів ризику, що мають найбільшу вагомість в розвитку ЕГ в загальній популяції жінок та ХСН у гіпертензивних осіб.

Авторкою було встановлено, що носійство поліморфних варіантів гена BNP не впливає на розвиток ЕГ чи ХСН у жінок і не відрізняється від особливостей успадкування цих варіантів у осіб чоловічої статі. Проте, вказана чітка асоціація між успадкованим генотипом та плазмовими рівнями BNP: у носіїв алелі С рівні пептиду достовірно вищі, аніж у гомозигот Т381Т. Окрім того, у носіїв алелі С при розвитку ХСН визначаються ехокардіографічні показники вираженого ремоделювання міокарда.

Результати дослідження мають вагоме практичне значення для прикладної медицини. Так, авторкою запропоновано використання спеціально розрахованих плазмових рівнів BNP у носіїв поліморфних варіантів гена BNP при різних показниках ІМТ для діагностики у жінок постменопаузального віку ГЛШ, що є одним із ключових верифікуючих критеріїв ЕГ. Окрім того, обґрунтовано включення в діагностичний алгоритм визначення поліморфізму rs198389: Т381С гена BNP для персоніфікованої інтерпретації лабораторних та інструментальних показників. У дисертації зазначений зв'язок роботи з плановою науково-дослідною роботою 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 написана у науковому стилі, українською мовою, викладена на 209 сторінках друкованого тексту. Робота 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. На початку дисертації наведений “Перелік умовних скорочень”, який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

Дисертаційна робота написана автором із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень.

У першому розділі дисертації дисертантка доводить актуальність теми, окреслює мету роботи та її зв'язок з науковими програмами, визначає конкретні завдання дослідження, дає характеристику об'єкту та предмету дослідження. В огляді літератури, який містить 250 джерел, авторка аргументовано обґрунтовує актуальність наукових досліджень, що проводяться на однотипних за статтю, віком та етнічною приналежністю групах та вказує на перспективність подальших досліджень проблеми ранньої діагностики ГЛШ у жінок при ЕГ та ХСН шляхом визначення плазмових рівнів BNP та CNP при врахуванні носійства поліморфних варіантів гена BNP.

У розділі «Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження» детально наведено клінічні характеристики обстежених осіб групи контролю та двох основних груп, перелік застосованих методів дослідження, подані детальні критерії включення та виключення. Авторка детально описує нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснювалась верифікація діагнозів та формувався перелік методів обстеження. Засвідчена

відповідність дослідження нормам біоетики та вимогам належної клінічної практики. Методологія дослідження, обрана дисертанткою, дозволяють об'єктивно та комплексно підійти до вирішення поставлених завдань. Застосовані методи статистичної обробки даних є сучасними, коректними та забезпечили високу достовірність отриманих результатів.

Результати власних досліджень знайшли своє відображення у розділах 3, 4, 5 та 6, в яких аспірантка характеризує клінічні особливості пацієнтів, зміни клінічних та функціональних показників у хворих, наводить аналіз результатів цитогенетичного та імуноферментного методів дослідження, описує створені математичні моделі та визначає фенотипічні варіанти жінок з ЕГ та ХСН. Матеріали розділів лягли в основу публікацій авторки, зарахованих за темою дисертації. Всі розділи закінчуються формулюванням резюме, які додатково підкреслюють важливість результатів досліджень.

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» здобувачка висвітлює результати обстеження жінок групи контролю, аналізує поширеність поліморфних варіантів гена BNP у популяції жінок без ознак серцево-судинної патології, визначає рівні натрійуретичних пептидів (BNP та CNP) в плазмі крові та показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у вказаної когорти осіб.

У розділі 4 «Поліморфізм гена BNP та плазмові концентрації натрійуретичних пептидів у жінок з ЕГ та ЕГ, що ускладнена ХСН» авторкою наводяться результати цитогенетичних та лабораторних методів обстеження жінок з ЕГ II ст. та з ЕГ, що ускладнена ХСН. Окрім того, певна частина розділу присвячена розрахунку порогових рівнів BNP та CNP для персоніфікованої діагностики ГЛШ у жінок Поділля 40-65 років. Порогові рівні BNP, як визнаного еталонного маркера, додатково скореговані з урахуванням поліморфізму кодуючого гена та у відповідності до показників ІМТ.

У 5 розділі «Структурні і функціональні особливості міокарда у жінок – носіїв поліморфних варіантів гена BNP з есенціальною гіпертензією та при її ускладненні хронічною серцевою недостатністю» авторкою зазначено, що структурні показники міокарду ЛЛШ у жінок з ХСН, на відміну від таких у осіб з ЕГ II ст., свідчать про достовірне поглиблення у них процесів ремоделювання міокарда шлуночків та, окрім того, асоціюються із успадкуванням поліморфної алелі С гена BNP.

У 6 розділі «Асоціація плазмових рівнів BNP та CNP із структурно-функціональними особливостями міокарда у жінок з есенціальною гіпертензією. Предиктори розвитку та риси «фенотипічного портрету» есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності» наведені результати кореляційного аналізу, визначено перелік предикторів ризику, що мають найбільшу вагомість у розвитку ЕГ та ХСН та побудована унікальна математична прогностична модель, яка може стати допоміжним та уточнюючим методом ранньої діагностики ГЛШ у жінок з ЕГ та ХСН.

Кожен з розділів власних досліджень закінчується формуванням заключень, які додатково підкреслюють важливість отриманих результатів.

У 7 розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторка детально проаналізувала отримані результати на сучасному науковому рівні із посиланням на достатню кількість вітчизняних та закордонних наукових досліджень. Виклад власних думок є лаконічним, послідовним та науково обґрунтованим на високому рівні.

Основні результати роботи сформульовані автором у 7 висновках. Вони містять відповіді на поставлені задачі дослідження, чітко сформовані, базуються на цифрових даних та засвідчують важливість визначення плазмових рівнів мозкового та судинного натрійуретичних пептидів для діагностики ГЛШ у жінок з ЕГ та ХСН з урахуванням успадкованого поліморфізму гена BNP.

Дисертація добре ілюстрована: містить 27 рисунків та 31 таблицю.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Оскільки, результати дисертаційного дослідження мають суттєве теоретичне та практичне значення, вони можуть бути імплементовані в навчальний процес вищих навчальних медичних закладів та використані в практичній діяльності лікарів при курації хворих з ЕГ. 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.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зауважень принципового характеру до змісту та оформлення дисертації немає. Робота написана українською мовою з дотриманням принципів наукового стилю. Проте, у тексті зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки, друкарські описки. Вважаю, що для кращого сприйняття, деякі таблиці варто представити у вигляді рисунків. Окрім того, при висвітленні наукової новизни не слід посилатися на результати, висвітлені у інших літературних джерелах, а вказувати виключно власні дані (28 ст.).

У якості дискусії дисертанту запропоновано відповісти на наступні запитання:

1. Чому на вашу думку відсутня різниця в розподілі частот поліморфних варіантів гена BNP у осіб без серцево-судинної патології та жінок з ЕГ?

2. Чим ви можете пояснити різницю в плазмових рівнях МНП у жінок в постменопаузі та чоловіків того ж віку?
3. Як ви можете пояснити різницю в плазмових рівнях BNP та CNP при різних показниках ІМТ?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки дисертації 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» за допомогою антиплагіатної інтернет-системи «StrikePlagiarism.com» встановлено, що текст є оригінальним. Ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних не виявлено. Усі цитати мають посилання на відповідне джерело, коректно позначені та належним чином відображені у списку використаної літератури.

Під час розгляду наукових публікацій дисертанта ознак порушень академічної доброчесності не виявлено.

ВИСНОВОК

Дисертація 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», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науково-дослідною працею, яка містить нові наукові положення. Викладені положення розв'язують актуальну задачу сучасної кардіології – покращити діагностику патологічних змін структури міокарда на тлі есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності, на основі визначення плазмових концентрацій BNP та CNP з

урахуванням носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (SNP rs198389: T381C).

За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Сурсаєвої Людмили Миколаївни у повній мірі 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

Завідувачка кафедри клінічної
фармакології та внутрішньої медицини
Харківського національного
медичного університету,
д. мед. н., професор

Ірина КНЯЗЬКОВА