

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
 Воронкова Леоніда Георгійовича на дисертацію Пашкової Юлії Павлівни
**«Поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмові
 концентрації М - та С - натрійуретичних пептидів у чоловіків з
 гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю.**
Клінічне значення»,
 поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при ДУ «ННЦ «Інститут
 кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України на здобуття наукового
 ступеня кандидата медичних наук
 за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми

Хвороби системи кровообігу відіграють значну роль у формуванні здоров'я населення і займають провідну позицію в структурі захворюваності та смертності. Одним із найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи як у світі, так і в Україні, є артеріальна гіпертензія (АГ). Її висока розповсюдженість в популяції України та велика кількість асоційованих з нею ускладнень, обумовлюють необхідність подальших наукових розробок, направлених на всебічне вивчення цієї проблеми. Крім того, враховуючи профілактичний напрямок сучасної медицини, можливість прогнозування розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ), характеру її перебігу і виникнення різних ускладнень, зокрема, хронічної серцевої недостатності (ХСН), становить величезний практичний інтерес.

Центральна роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі ГХ та ХСН обумовлює інтерес науковців до генів, що залучені у функціонування цієї гормональної системи, зокрема, гена рецептора ангіотензину II першого типу (AT1-R), які визначають ефекти ангіотензину II.

Відомо, що поліморфізм гена AT1-R асоціюється з підвищеним ризиком розвитку не лише ГХ, а й такого її ускладнення, як ХСН.

Можливість реалізації спадковості до ГХ визначається потужністю контррегулюючих систем, зокрема, системи натрійуретичних пептидів (НУП). Перш за все це стосується мозкового натрійуретичного пептиду (МНП), фізіологічні ефекти якого полягають у підвищенні натрій- та діурезу, вазодилатації, антіпроліферативній дії у відношенні клітин ендотелію, гладеньких м'язів судин та кардіоміоцитів. МНП, окрім того, виступає інформативним маркером порушення насосної функції серця, що знаходить своє місце у діагностиці серцевої недостатності. Судинний натрійуретичний пептид (СНП) на сьогодні вважається одним із найменш досліджених НУП, який, зокрема, розглядається як антагоніст ендотеліну-1. Хоча СНП використовується в якості маркера ураження артерій у хворих з ГХ, досі не отримано переконливих даних про роль СНП у формуванні змін структури та функції міокарда та у розвитку ХСН на тлі ГХ.

Слід зазначити, що дані про структурну організацію гена СНП і можливого впливу успадкованих поліморфних генотипів гена МНП на рівень мозкового і судинного НУП в плазмі крові на сьогодні є обмеженими.

Основна увага дослідника фокусується на поліморфізмі генів МНП і відомого прогнозуючого фактору – генотипу гена AT1-R, та на впливі успадкованих варіантів гена МНМ на плазмові рівні мозкового і судинного НУП, як основних патофізіологічних чинників патогенезу ГХ і ХСН. Виправданою виглядає наукова ідеологія проведеного дослідження – адже встановлення ролі поліморфізму гена МНП в розвитку та прогресуванні ГХ, вивчення його впливу на рівні мозкового і судинного пептидів в плазмі крові та оцінка співвідношення частот генотипів досліджуваних генів є актуальним для клінічної кардіології та може покращити розробку заходів своєчасної діагностики, лікування і профілактики ГХ та її ускладнень, зокрема ХСН.

Отже, тема роботи Пашкової Юлії Павлівни є актуальнюю для сучасної кардіології. Дисертація є фрагментом планової наукової теми кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Використання генетичних і нейрогуморальних чинників для прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань» (№ державної реєстрації 0111U010415).

Наукова новизна результатів дослідження

Наукова новизна дослідження полягає у тому, що вперше вивчено поліморфізм гена МНП, рівні циркулюючих НУП – мозкового та судинного, при поліморфному успадкуванні гена МНП та їх зв'язок зі станом системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у чоловіків 40-60 років без патології серцево-судинної системи та пацієнтів, хворих на ГХ II стадії та ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії.

Вперше серед чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України при аналізі розподілу генотипів та алелей гена МНП встановлено, що серед досліджуваного контингенту пацієнтів групи контролю і хворих з ГХ різних стадій переважає генотип T381C і алель С гена МНП. Зокрема, встановлено, що носійство генотипу T381T та алелі Т гена МНП, асоціюється з високою ймовірністю розвитку ХСН II А стадії в загальній популяції захворівших на ГХ різних стадій осіб чоловічої статі, що проживають на території Подільського регіону України.

Враховуючи можливу асоціацію поліморфізму гена МНП та активності РААС, аналіз співвідношення між частотою розповсюдження окремих генотипів вищевказаних генів показав, що у чоловіків контрольної групи, як у гомозигот T381T так і носіїв алелі С гена МНП домінує генотип AA гена AT1-R, однак у чоловіків з ГХ різних стадій генотипи гена AT1-R практично однаково часто виявлялися у носіїв різних варіантів гена МНП.

Встановлений факт асоційованості плазмових концентрацій МНП, СНП з поліморфізмом гена МНП. Так, у чоловіків 40-60 років, представників групи контролю та хворих з ГХ, рівні плазмової концентрації МНП та СНП виявилися вірогідно нижчими у носіїв генотипу T381T гена МНП, ніж у носіїв алелі C.

Автором встановлено, що поліморфізм гена МНП певною мірою впливає на формування структурно-функціональних змін серця. У пацієнтів на ГХ, незалежно від стадії захворювання, носійство генотипу T381T гена МНП супроводжується більш значними порушеннями внутрішньо-серцевої та системної гемодинаміки, ніж у носіїв алелі C. Зокрема, успадкування генотипу T381T гена МНП у хворих з ГХ III стадії асоціюється з вищими показниками маси міокарда та товщини стінок лівого шлуночку, систолічними та діастолічними розмірами та об'ємами, більш вираженими порушеннями систолічної та діастолічної функції серця, вищими рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску.

На підставі отриманих результатів проведеного дерматогліфічного обстеження пацієнтів, встановлено, що успадкування генотипу T381T гена МНП у чоловіків 40-60 років, хворих з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України асоціюється з більшою частотою поширеності ульнарної петлі на третьому пальці лівої кисті, ніж у носіїв алелі C гена МНП.

Практичне значення одержаних результатів

Цінність для медичної практики отриманих результатів полягає у наступному. Автором доведена можливість і доцільність визначення поліморфізму гена МНП, оскільки успадкування генотипу T381T гена МНП асоціюється з високою ймовірністю розвитку ХСН у хворих з ГХ.

Запропоновані біохімічні маркери з урахуванням генетичного компоненту для допоміжної діагностики ГХ і виявлення структурно-функціональних змін у міокарді при наявності обмежень щодо проведення ультразвукового дослідження серця.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові положення, сформульовані у дисертаційній роботі, висновки та практичні рекомендації базуються на достатній кількості досліджень. Обстежено 79 чоловіків без серцево-судинних захворювань, що становили групу контролю та 112 осіб чоловічої статі хворих з ГХ II та III (що зумовлена ХСН II A стадії) стадій. Групи дослідження сформовані коректно; методи, використані у ході роботи, є сучасними та адекватні поставленим завданням. Об'єм проведених клінічних, лабораторних, генетичних, інструментальних досліджень, застосовані методи статистичної обробки даних є цілком достатніми для формульовання нових наукових положень. Усе вищезазначене дозволяє оцінити одержані результати, висновки та практичні рекомендації як достовірні та обґрунтовані.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті

Результати дисертаційної роботи, її основні положення були опубліковані у 15 наукових працях: 6 статей у наукових фахових виданнях України – з них 1 одноосібна, 4 статті у виданнях, що включені до наукометричних баз, 1 в іноземному науковому виданні; 6 тез у матеріалах наукових конференцій; 2 патенти України на винахід.

Матеріали, що містяться в публікаціях, відображають основні положення та висновки дисертації. Зміст автореферату відображає основні положення дисертаційної роботи.

Структура дисертації

Дисертаційна робота Пашкової Юлії Павлівни написана за загальноприйнятым планом, ілюстрована 41 таблицями і 11 рисунками, викладена на 184 сторінках та складається зі вступу, огляду літератури, опису

матеріалів та методів дослідження, З розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури.

Огляд літератури написано логічно та послідовно. Відбір літературних джерел та їх критичний аналіз засвідчує професійний рівень та наукову підготовку дисертанта. Автор володіє сучасною інформацією стосовно висвітлених у огляді питань.

У розділі 2 подано повну та детальну клінічну характеристику обстежених осіб, вказано критерії виключення, з урахуванням яких проводився відбір пацієнтів у ході дослідження. Опис методів дослідження свідчить про глибоке знання усіх застосованих методик, якими автор користувалася у процесі виконання наукової роботи. Наведені переваги кожної з методик, представлені їх точність та доцільність використання у роботі.

У розділі 3 представлена детальна характеристика розподілу частот генотипів гена МНП, співвідношення розподілу поліморфних генотипів гена AT1-R у носіїв різних варіантів гена МНП, плазмових рівнів МНП, СНП, внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України без патології з боку серцево-судинної системи, представників групи контролю.

У цьому розділі дисертант послідовно та методологічно коректно проводить вивчення генотипів МНП та AT1-R і плазмового рівня МНП і СНП. Показує, що їх концентрація змінюється у залежності від генотипу, що безперечно, має великий практичний інтерес, оскільки передбачає різні механізми гіпертензивного забезпечення. У залежності від різних генотипів дисертант аналізує показники обміну ліпідів і глюкози крові, системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки.

Наступний розділ присвячений аналізу вищезгаданих показників у чоловіків 40-60 років, які страждають на гіпертонічну хворобу II та III стадій. Наведені у розділі дані про розподіл частот генотипів досліджуваного гена МНП

серед хворих на гіпертонічну хворобу, дозволили автору визначити ймовірність ризику розвитку ХСН II А стадії на тлі ГХ серед чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України.

Перед початком аналізу отриманих результатів обстежуваного контингенту хворих чоловіків з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стаді, що зумовлена ХСН II А стадії, шляхом статистичного методу із застосуванням регресійного аналізу пропорційних ризиків визначений спектр показників – предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ із розрахунком відносного ризику з 95 % CI довірчим інтервалом.

Аналіз співвідношення між частотою розповсюдження окремих генотипів МНП та AT1-R показав, що генотипи AA і AC гена AT1-R практично однаково часто виявляються серед носіїв обох варіантів генотипів гена МНП осіб чоловічої статі хворих з ГХ різних стадій.

В ході дослідження встановлено, що у чоловіків середнього віку з ГХ, рівні плазмової концентрації МНП, СНП вірогідно менші у носіїв генотипу T381T гена МНП, ніж у носіїв алелі C. Враховуючи вище викладені дані, про те, що успадкування генотипу T381T гена МНП асоціюється з меншою концентрацією мозкового пептиду в плазмі крові, автор розрахував порогові рівні МНП для носіїв різних варіантів гена МНП з метою скринінгової діагностики ГХ при обстеженні великих груп людей для виявлення осіб, яким у подальшому потрібно провести повноцінне клінічне та ультразвукове дослідження серцево-судинної системи, включаючи верифікацію ГХ.

Виявлення дерматогліфічних малюнків пальців рук дозволило автору дійти до висновку, що успадкування генотипу T381T гена МНП у чоловіків 40-60 років, що страждають на ГХ II стадії, асоціюється з більшою частотою поширеності ульнарної петлі на третьому пальці лівої кисті, ніж у носіїв алелі C гена МНП.

Розділ 5 присвячений оцінці взаємозв'язку структурних та функціональних параметрів серця з плазмовими концентраціями МНП і СНП у чоловіків 40-60

років, хворих з ГХ різних стадій та різними варіантами генотипів гена МНП. Результати, отримані у ході дослідження, представлені повно та належним чином проаналізовані. Автором показано, що успадкування генотипу T381T гена МНП визначає напрям та вираженість ремоделювання ЛШ, структурно – функціональних змін міокарда у пацієнтів із ГХ: неускладненою та ускладненою ХСН II А стадії. У пацієнтів із різним перебігом ГХ встановлені асоціативні зв'язки показників структурно-функціонального стану міокарда з плазмовими рівнями МНП і СНП.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» автор підводить підсумок отриманих результатів. Розділ написано логічно, послідовно, усі положення аргументовані та підтверджуються фактичним матеріалом.

Висновки та практичні рекомендації випливають з результатів проведених досліджень, сформульовані чітко.

Недоліки дисертації та автореферату

У тексті дисертаційної роботи містяться поодинокі стилістичні помилки. Перший підрозділ огляду літератури, на нашу думку, перевантажений інформацією, безпосередньо не пов'язаною з поліморфізмом гену, що вивчався. Практичні рекомендації дещо перевантажені цифровим матеріалом.

Перераховані недоліки не носять принципового характеру та жодним чином не зменшують наукову і практичну цінність кандидатської дисертації Пашкової Юлії Павлівни.

В контексті наукової дискусії до автора є наступні запитання.

1. Чим зумовлений характер гендерно-вікового спрямування Вашого дослідження?
2. Чи існує різниця в патофізіологічних ефектах М - і С - типів НУП у хворих на ГХ, не ускладнену та ускладнену розвитком ХСН?

3. Якими Ви вбачаєте перспективи наукового розвитку отриманих Вами результатів?

Висновок

Кандидатська дисертація Пашкової Юлії Павлівни на тему «Поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмові концентрації М - та С - натрійуретичних пептидів у чоловіків з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю. Клінічне значення» є закінченою науково-дослідною працею.

За актуальністю теми, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням основних положень, дисертація повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.) ДАК України до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент:

завідувач відділу серцевої недостатності

ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка

М.Д. Стражеска» НАН України

доктор мед. наук професор

Воронков Л.Г.

