

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Березіна Олександра Євгеновича на дисертаційну роботу
асистента кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ
України 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», поданої до спеціалізованої вченої
ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії
медичних наук України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Провідною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства є
кардіоваскулярна патологія, а її внесок у загальну структуру смертності в
розвинутих країнах світу досягнув 50 %. В Україні кардіоваскулярна смертність
в структурі загальної смертності становить близько 67%. При цьому провідну
роль відіграють гіпертонічна хвороба на її клінічні наслідки зокрема хронічна
серцева недостатність.

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізації і
летальних випадків при хронічній серцевій недостатності залишається високою,
у зв'язку з цим все більшої актуальності набуває пошук специфічних маркерів,
які допоможуть оцінити серцево-судинний ризик хворих з поєднанням серцевої
недостатності та гіпертонічної хвороби і ефективність проведеного лікування.

Дані проспективних, епідеміологічних та клінічних досліджень
показують, що рівень артеріального тиску підлягає впливу як генетичних
факторів, так і факторів навколишнього середовища. Одним із можливих
шляхів реалізації генетичної програми регуляції АТ є поліморфізм генів ренін-
ангіотензин-альдостеронової системи та система натрійуретичних пептидів.
Певний інтерес у цьому плані представляє ген рецептору ангіотензина II
першого типу. Однак, дані відносно спадкового впливу на продукцію
натрійуретичних пептидів, як у пацієнтів без патології серцево-судинної
системи так і в присутності її, є певною мірою суперечливими

Для оцінки спадкової інформації, окрім високотехнологічних методів
продовжують застосовувати дерматогліфи, адже вони є визнаними
прогностичними ознаками у людини. На формування ознак дерматогліфіки

мають вплив фактори зовнішнього середовища до закінчення формування гребінцевої шкіри, а саме дев'ятого тижня розвитку людини. Не виключено, що дерматогліфи можуть відбивати успадкування певних генів мозкового натрійуретичного пептиду, а отже плазмових концентрацій таких пептидів, як МНП і СНП як у осіб без серцево-судинних захворювань так і при наявності гіпертонічної хвороби і хронічної серцевої недостатності. Останнє буде сприяти більш точній клінічній оцінці стану пацієнтів із вищезгаданою патологією.

Таким чином, дисертаційна робота Пашкової Ю.П., основною метою якої було покращити прогнозування розвитку і діагностику хронічної серцевої недостатності у чоловіків з гіпертонічною хворобою, шляхом визначення носійства різних генотипів гена мозкового натрійуретичного пептиду, рівнів плазмової концентрації М - та С - типів натрійуретичних пептидів є актуальною та своєчасною.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Аналіз представлених матеріалів (автореферат, дисертація, копії публікацій) підтвердив, що автор самостійно обґрунтував доцільність роботи, сформулював мету та задачі дослідження, провів інформаційний пошук, літературний огляд, розробив дизайн дослідження, обстежив всіх пацієнтів, провів статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлена робота.

СТУПІНЬ ОБґРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ

Основні наукові положення, висновки дисертації та практичні рекомендації ґрунтуються на достатньому обсязі клінічного спостереження за 191 чоловіків 40-60 років серед яких 112 чоловіків з ГХ (62 пацієнта хворі з ГХ II стадії та 50 хворих з ГХ III стадії з клінічними ознаками ХСН II А стадії за класифікацією М.Д. Стражеска - В.Х. Василенка) та 79 чоловіків середнього віку без серцево-судинної патології (група контролю).

Щодо ступеня обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірності, слід зазначити, що автором для вирішення завдань дослідження були використані сучасні інформативні дослідження,

зокрема: загальноклінічні – для оцінки об'єктивних та суб'єктивних проявів захворювання; інструментальні – ехокардіографія – для діагностики ХСН; ЕКГ, вимірювання офісного АТ – для встановлення стадії ГХ; велоергометрія – для визначення толерантності хворих до фізичних навантажень; генетичні – для визначення ураження судин, дерматогліфів пальців рук - для орієнтовного визначення носійства певного генотипу гена МНП; цитогенетичні - полімеразна ланцюгова реакція для встановлення генотипу гена МНП і гена АТ1-Р, імунологічні - імуноферментний аналіз - для визначення плазмових рівнів МНП і СНП.

Застосовані методи дослідження є адекватними і цілком відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Статистична обробка результатів досліджень (параметричні та непараметричні методи) проведена коректно, відповідно до поставлених завдань та отриманих первинних даних, здійснена з використанням сучасних комп'ютерних програм, що забезпечило достовірність розроблених автором наукових положень, висновків і рекомендацій.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Автором уточнено наукові дані стосовно зв'язку носійства певного варіанта генотипу гена МНП та захворюваності на ГХ і ХСН на її тлі у чоловіків 40-60 років, що проживають на території Подільського регіону України. Визначено, що носійство генотипу Т381Т та алелі Т гена МНП, асоціюється з високою ймовірністю розвитку ХСН II А стадії в загальній популяції хворих на ГХ різних стадій осіб чоловічої статі, мешканців Подільського регіону України. Також вперше показано, що у чоловіків контрольної групи, як у гомозигот Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП, домінує генотип АА гена АТ1-Р, однак у чоловіків з ГХ різних стадій генотипи гена АТ1-Р практично однаково часто виявляються у носіїв різних варіантів гена МНП.

Доповнено наукові дані про зміни концентрацій мозкового і судинного НУП у чоловіків з ГХ II та III стадій при поліморфному успадкуванні гена МНП. Все вищенаведене переконливо свідчить про новизну виконаного наукового дослідження.

З'ясовано також, що поліморфізм гена МНП певною мірою впливає на формування структурно-функціональної організації серця. У пацієнтів, які страждають на ГХ, незалежно від тяжкості захворювання, носійство генотипу Т381Т супроводжується більш значними порушеннями внутрішньо-серцевої та системної гемодинаміки, ніж у носіїв алелі С гена МНП.

Результати проведеного дерматогліфічного обстеження пацієнтів показали, що успадкування генотипу Т381Т 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 С гена МНП.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертантом обґрунтовані можливість і доцільність визначення поліморфізму гена МНП, оскільки носійство генотипу Т381Т асоціюється з високою ймовірністю розвитку ХСН у хворих з ГХ.

В ході наукового дослідження розроблені та запропоновані нові рекомендації, які можна використовувати в умовах скринінгового обстеження значних контингентів хворих з ГХ для виявлення структурно-функціональних змін у міокарді в присутності обмежень у проведенні Ехо-КГ враховуючи можливість генетичного впливу на плазмовий рівень МНП – використовувати розраховані порогові рівні МНП для тих пацієнтів, що отримують базисну терапію при ГХ у відповідності з протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затверджений Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ТЕМАМИ

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи 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).

Автор є співвиконавцем теми.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, серед яких 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.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Дисертаційна робота побудована за класичною схемою і складається із вступу, огляду літератури, характеристики досліджених хворих та методів дослідження, 4 розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел.

У вступі переконливо аргументована актуальність проблеми та зазначені недостатньо вивчені її аспекти, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, представлені наукова новизна, практична значимість, особистий внесок здобувача, апробація і впровадження отриманих результатів та повнота їх викладення в наукових працях.

Огляд літератури складається з 4 підрозділів, написаний цікаво та свідчить про глибоке ознайомлення дисертантом з літературними джерелами з досліджуваної проблеми. В огляді літератури розглянуто сучасні відомості щодо сучасного стану проблеми генетичного поліморфізму ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як антагоністичної системи натрійуретичних пептидів, та особливостей визначення прогностичні маркерів при серцево-судинній патології. Відчувається глибоке знання цього питання та розуміння гострих і суперечливих сторін патогенезу хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби.

У другому розділі наведена характеристика хворих, ґрунтовно описані використані методи дослідження, визначені порівняльні групи спостереження.

У третьому розділі наведені результати порівняльного аналізу розподілу частот генотипів і алелей гена мозкового натрійуретичного пептиду серед представників контрольної групи, мешканців одного регіону з урахуванням статі та віку. Оцінені показники маси тіла за значенням індексу маси тіла при успадкуванні того чи іншого поліморфного варіанту гену МНП у представників контрольної групи дослідження, а також наведені дані щодо циркулюючий рівнів МНП та С-ПН. Додатково автором було розраховано та інтерпретовано коефіцієнт активності НУП – співвідношення концентрацій МНП та СНП, а також кількісну дерматогліфічну характеристику - рівень сумарного гребінцевого рахунку. На підставі отриманих даних та за допомогою лінійного дискримінантного аналізу по Фішеру автором створено математичну модель прогнозу носійства того чи іншого генотипу гена МНП у вигляді схеми класифікаційних рівнянь, що можна використовувати, як скринінговий метод для визначення носійства того чи іншого варіанта гена МНП чоловікам середнього віку представникам контрольної групи дослідження.

У четвертому розділі власних досліджень проведено регресійний аналіз пропорційних ризиків визначений спектр показників – предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ із розрахунком відносного ризику з 95 % довірчим інтервалом. До складу моделі пропорційних ризиків автором були віднесені варіант генотипу гена МНП, плазмозна концентрація МНП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена МНП, паління, ІМТ, вік, обтяжена спадковість по ГХ, початок та тривалість захворювання на ГХ, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук. Отримані дані дозволили провести розрахунок відношення шансів з метою оцінки ризику розвитку ГХ II стадії у разі носійства певного генотипу гена МНП у чоловіків, мешканців Подільського регіону 40-60 років. З'ясовано, що варіант успадкованого гена МНП не асоціюється з ризиком розвитку ГХ II стадії. Однак носійство генотипу T381T та алелі T гена МНП асоціюється з розвитком серцевої недостатності у загальній популяції захворівших на ГХ різних стадій. Аналіз дерматогліфічних малюнків показав, що у чоловіків з ГХ найчастіше зустрічається малюнок типу ульнарна петля окрім того, частота поширеності ульнарної петлі у чоловіків з ГХ II стадії достовірно більша, ніж у чоловіків з ГХ III стадії. Більш того, на відміну від представників групи контролю, лише частота зустрічаємості W на правій кисті більша, ніж на лівій. Рівень СНП у чоловіків з ГХ II стадії, носіїв як генотипу T381T так алелі C вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів з ГХ III стадії, носіїв відповідних генотипів гена МНП.

У п'ятому розділі дисертації на підставі аналізу показників структури і функції міокарда, системної гемодинаміки та плазмові рівні МНП та СНП у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії та гіпертонічною хворобою III стадії, що зумовлена хронічною серцевою недостатністю II а стадії - носіїв різних генотипів гена МНП. Встановлено, що рівні МНП в плазмі крові у чоловіків з ГХ II стадії, незалежно від носійства різних варіантів гена МНП і стану діастолічної функції є вірогідно вищі, ніж у представників контрольної групи дослідження, і в свою чергу нижчі, ніж у хворих з ГХ III стадії. На відміну від МНП, рівні плазмової концентрації СНП у хворих з ГХ, при різних типах ГЛШ достовірно не відрізняються у носіїв поліморфних генотипів гена МНП ($p > 0,05$). Однак досліджено, що у чоловіків з ГХ III стадії у носіїв генотипу T381T гена МНП, рівень плазмової концентрації СНП при вираженій гіпертрофії лівого шлуночка достовірно вищий, ніж у хворих з ГХ II стадії. Серед пацієнтів з ГХ III стадії у носіїв генотипу T381T гена МНП плазмозна концентрація СНП при ексцентричній гіпертрофії лівого шлуночка вірогідно більша, ніж у осіб з концентричною гіпертрофією лівого шлуночка. Окрім того, плазмові рівні

судинного пептиду у хворих з ГХ, при різному стані діастолічної функції ЛШ із $ФВ > 50\%$ і $ФВ < 50\%$ вірогідно більші у носіїв алелі С гена МНП, ніж у гомозигот Т381Т.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (розділ 6) автор підводить підсумок отриманих результатів та додатково аналізує їх, співставляючи з результатами досліджень інших науковців.

Висновки та практичні рекомендації чітко сформульовані, повністю відповідають меті і конкретним завданням дисертації, ґрунтуються на безпосередніх результатах дослідження та можуть бути впроваджені у практичну медицину.

Дисертація в повній мірі ілюстрована таблицями і рисунками.

Дисертацію Пашкової Ю.П. можна вважати завершеною науковою роботою яка виконана особисто дисертантом, її оформлення в цілому відповідає існуючим вимогам.

Автореферат повністю відповідає основним положенням дисертаційної роботи та є ідентичним їй за змістом.

ЗАУВАЖЕННЯ

У процесі вивчення дисертаційної роботи, автореферату і друкованих робіт здобувача виникли зауваження.

1. У дисертації зустрічалися поодинокі орфографічні помилки (OR замість ВШ, СІ замість ДІ), які було виправлено на етапі рецензування та підготовки до захисту.
2. Дисертацію переважено загально неприйнятими скороченнями, а саме: ЕГЛШ, КГЛШ, ВТСЛШ, ДД, RR.

Однак, ці зауваження ні в якій мірі не зменшують наукової та практичної цінності роботи.

В порядку дискусії хотілось би також отримати від дисертанта відповіді на такі запитання:

1. Як Ви вважаєте, чи є носійство генотипу Т381Т та алелі Т гена МНП незалежним предиктором ХСН для чоловіків загальної популяції, або тільки для осіб із коморбідністю, зокрема з гіпертонічною хворобою?
2. Чи є успадкування генотипу Т381Т гена МНП у хворих з ХСН II А стадії на тлі ГХ безпосередньою причиною розвитку гемодинамічно несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання?

ВИСНОВОК:

Дисертаційна робота Пашкової Юлії Павлівні «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 завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну наукову задачу, яка має істотне значення для внутрішньої медицини – удосконалення методів прогнозування розвитку і способів діагностики хронічної серцевої недостатності у чоловіків з гіпертонічною хворобою, шляхом визначення носійства різних генотипів гена мозкового натрійуретичного пептиду, рівнів плазмової концентрації М - та С - типів натрійуретичних пептидів.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

Професор кафедри внутрішніх
хвороб № 2 Запорізького державного
медичного університету,
д.мед.н., професор



Березін Олександр Євгенович