

## ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри внутрішніх хвороб № 2  
Запорізького державного медичного університету МОЗ України,

доктора медичних наук, професора

Березіна Євгенія Олександровича

на дисертаційну роботу Ружанської Віти Олександрівни на тему:

«Роль поліморфізму гена АТ1-рецепторів в діагностичній та  
прогностичній інформативності галектину-3 та мозкового натрійуретичного  
пептиду при гіпертонічній хворобі у чоловіків»,  
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.11. – кардіологія

### *Актуальність теми дисертації*

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є однією з найпоширеніших причин хронічної серцевої недостатності (СН). Успіх в своєчасній профілактиці, діагностиці і лікуванні ГХ та хронічної СН, що виникла на її тлі, нерозривно пов'язаний із своєчасною діагностикою їх виникнення та прогресування. З цією метою застосовуються біомаркери які підвищують ймовірність встановлення точного діагнозу при незначній кількості клінічних симптомів. Вони також можуть допомогти відібрати осіб для подальшого поглибленого клінічного обстеження в тому числі ехокардіографічного та уточнення важкості хвороби і прогнозування ефективності антигіпертензивної терапії та лікування СН. Галектин-3 є одночасно біомаркером запалення та фіброзу, який експресується у пацієнтів з СН з збереженою і зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) не залежно від її етіології. Рівень галектину-3 у плазмі крові найбільше корелює з ризиком виникнення смертельних результатів та повторної госпіталізації у пацієнтів з СН, але не корелює з вмістом мозкового натрійуретичного пептиду. У галектина-3 нижчий діагностичний рівень, але вищий прогностичний порівняно з натрійуретичним

пептидом при СН, що особливо актуально для пацієнтів з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Існує думка, що вивчення змін комбінації біомаркерів може дати більше переваг для створення найбільш адекватної діагностичної та прогностичної моделі у пацієнтів з СН. Оскільки натрійуретичні пептиди є фізіологічними антагоністами РААС, яка опосередковує проліферативні та запальні ефекти, є інтересним чи залежить рівень галектину-3 при успадкуванні різних варіантів гена АТ1-Р та чи буде зіставленим вміст галектину-3 з концентрацією натрійуретичних пептидів у хворих на ГХ з ризиком виникнення СН. Вищесказане дозволяє стверджувати, що наукова проблема, сформульована в дисертації Ружанської В.О. актуальна, а її рішення має важливе значення для клінічної медицини.

***Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами***

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 «Використання генетичних і нейрогуморальних чинників для прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань» (№ державної реєстрації 0111U010415). Автор роботи була співвиконавцем вказаної НДР.

Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, упровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

***Наукова новизна роботи***

Автор вперше розробила нормативні дані, щодо концентрації галектину-3 у чоловіків, хворих на ГХ та при ХСН, що стала наслідком цього захворювання при успадкуванні різних варіантів гена АТ1-Р (А1166С). Це дало можливість запропонувати критерії для подальшого використання галектину-3 у зазначених

груп хворих, як для безпосередньої оцінки стану міокарда, так і для прогнозування ефективності антигіпертензивного лікування при різному перебігу хвороби.

Цікавими є данні відносно вищої концентрації галектину-3 у носіїв алеля С гена АТ1-Р, при цьому це співвідношення зберігається при різних варіантах гіпертрофії міокарда і при наявній ХСН. Важливим для біомаркерного застосування галектина-3 є інформація відносно його вищої концентрації у осіб з ожирінням.

Проведено порівняння біомаркерної прогностичної моделі для оцінки ефективності лікування (галектин-3 та МНУП) і мономаркерної (ці ж біомаркери окремо). Дисертантка дійшла до висновку про однакову інформативність бі- та мономаркерного методів, як для прогнозування, так і для контролю ефективності терапії хворих на ГХ.

Певний інтерес викликає можливість орієнтовного визначення успадкування окремих варіантів генотипів АТ1-Р за допомогою аналізу дерматогліфів пальців рук у чоловіків без ознак серцево-судинної патології і при ГХ.

### ***Практичне значення результатів дослідження***

Отримані дисертантом дані дозволяють рекомендувати рутинне визначення галектину-3 (аналогічно МНУП) в кардіологічній практиці для відбору пацієнтів для подальшого обстеження із застосуванням складних та кошторисних інструментальних методів. Останнє також є необхідним і у випадках неможливості проведення апаратного обстеження. Крім того, з практичної точки зору запропоновані межові рівні галектина-3 в плазмі крові, які можуть бути відправними в індивідуальному прогнозуванні ефекту застосування антигіпертензивної терапії та лікування ХСН, причиною розвитку якої стала ГХ.

### ***Впровадження результатів дослідження в практику.***

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення – клініки кардіології Військово-медичного центру Центрального регіону України;

кардіологічного відділення, консультативно-діагностичної поліклініки, терапевтичного відділення Обласної клінічної лікарні імені О.Ф. Гербачевського; кардіологічному відділенні міської лікарні №7 (м. Запоріжжя); інфарктному відділенні Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру (м.Ужгород); кардіологічному відділенні Хмельницького обласного клінічного кардіологічного диспансеру (м. Хмельницький). Впровадження у навчальний процес: на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, на кафедрі госпітальної терапії медичного факультету Ужгородського національного університету.

### *Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації*

Наукові положення, висновки і рекомендації, представлені в дисертації, обґрунтовані даними інформативних і сучасних методів дослідження. Дослідження проведено на достатній кількості пацієнтів: обстежено 191 особу чоловічої статі віком 40 - 60 років, що мешкають в Подільському регіоні України. До контрольної групи дослідження (особи без серцево-судинної патології) увійшли 79 чоловіків – мешканців Вінницької області, середній вік у даній когорті становив  $(49,01 \pm 0,73)$  роки.

У роботі були використані сучасні методи дослідження. Крім стандартних досліджень, згідно протоколів діагностики даних пацієнтів, вивчалися показники ліпідного профілю, плазмові рівні галектину-3 та МНУП. За допомогою молекулярно-генетичного обстеження визначений поліморфної ділянки (A1166C) гена АТ1-Р.

Інструментальні дослідження включали ехокардіографію та ультрохвильове обстеження комплексу інтима медіа загальної сонної артерії, дерматогліфічне обстеження пальців обох кистей,

Таким чином, методична постановка цілей і завдань дослідження, використання високоінформативних методів обстеження пацієнтів, сучасні методи

статистичної обробки з використанням лінійного кореляційного аналізу, забезпечили отримання достовірних результатів. Дисертаційна робота є логічною за структурою і змістом, написана грамотно, добре сприймається, матеріал викладений чітко і послідовно.

Для аналізу результатів і зіставлення з даними інших авторів дисертант використовувала роботи вітчизняних і зарубіжних авторів, які відповідають стандартам сучасної доказової медицини.

### ***Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті***

За отриманими даними опубліковано 12 наукових праць, серед яких 9 статей у фахових виданнях України – з них 1 одноосібна, 6 статей у виданнях, що включені до наукометричних баз, 1 в іноземному науковому виданні; 3 тези у матеріалах наукових конференцій; 1 патент України на винахід.

Матеріали дисертації доповідалися і обговорювалися на міжнародних симпозиумах і конгресах, а також на всеукраїнських науково-практичних конференціях.

### ***Структура і обсяг дисертації***

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено відповідно до існуючих вимог ДАК України, вона викладена сучасною літературною мовою.

Дисертація викладена українською мовою на 233 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 278 найменувань (87 кирилицею, 191 латиницею). Робота ілюстрована 25 рисунками та 42 таблицями.

В *Анотації* англійською мовою міститься інформація про мету і задачі дослідження, висвітлені основні результати дослідження.

У *Переліку умовних скорочень* містяться скорочення, які зустрічаються в тексті.

У *Вступі* обґрунтовується актуальність обраного наукового напрямку, вказаний зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, аргументується доцільність проведення дослідження, мета і завдання дисертаційної роботи, наукова новизна і практична значущість результатів, особистий внесок здобувача.

*Перший* розділ «Огляд літератури». У цьому розділі висвітлені патогенетичні механізми розвитку серцевої недостатності у хворих з гіпертонічною хворобою. Розглянуті фенотипові прогностичні прояви генетичних поліморфізмів та пов'язаних з ними змін залежних біомаркерів при СН. Висвітлено важливу роль асоціації поліморфізму генів РААС системи, а саме гену рецепторів ангіотензину II типу 1, у розвитку СН. Поданий аналіз прогностичної цінності різних біомаркерів, таких як галектин-3 та натрійуретичні пептиди, при стратифікації хворих в групі ризику виникнення СН. Визначені характерні комбінації пальцевих узорів, які можна використовувати для прогнозу виникнення ІХС у чоловіків середнього віку. Огляд літератури в цілому написаний достатньо чітко та доводить, що дисертант вміє аналізувати літературу.

*Другий* розділ дисертації присвячений матеріалам і методам дослідження, включаючи детальну клінічну характеристику обстежених хворих, методи клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження.

У *третьому* розділі «Результати власних досліджень» автор викладає отримані результати власних досліджень. Ретельно проаналізовано розподіл частот генотипів гена рецептора ангіотензину II типу 1 з урахуванням сімейного анамнезу по гіпертонічній хворобі, а також показники індексу маси тіла, ліпідного профілю, вмісту галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду крові у носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1. Викладені дані щодо

показників, центральної гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда, дерматогліфіки у осіб, що увійшли в контрольну групу, носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1.

У *четвертому* розділі проаналізовані плазмові концентрації галектину-3 та МНУП у чоловіків носіїв поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II типу 1 та різних дерматогліфічних візерунків пальців рук з неускладненою гіпертонічною хворобою та при розвитку хронічної серцевої недостатності. Представлені дані анамнезу, варіанти генотипів гена рецептору ангіотензину II типу 1, показники УЗД, біохімічного та дерматогліфічного обстеження, які можуть бути використані для прогнозу розвитку ГХ та СН. Викладена залежність концентрації галектину-3 у чоловіків з ГХ персоналізованих показників гемодинамічних і біохімічних параметрів.

У *п'ятому* розділі поданий аналіз показників концентрації галектину-3 і МНУП та предикторів ГХ і СН після 6 місяців лікування.

*Шостий* розділ присвячено аналізу та узагальненню результатів дослідження. Дисертант оцінює результати комплексного обстеження пацієнтів, зіставляючи власні результати з даними досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів.

Висновки і практичні рекомендації відповідають отриманим результатам і меті дисертаційної роботи.

Список літератури містить достатню кількість сучасних вітчизняних і зарубіжних літературних посилань. Робота ілюстрована достатньою кількістю малюнків і таблиць.

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автореферату немає. Недоліки дисертації, що стосувалися змісту, редагування задач, висновків та практичних рекомендацій, стилістичних та граматичних помилок, були виправлені дисертантом на етапі попереднього рецензування роботи. Зауваження не носять принципового характеру і, у цілому, не впливають на

якість проведеного наукового дослідження загального позитивного сприйняття роботи.

У ході аналізу наукового дослідження виникли деякі питання:

1. Яка орієнтовна частота зустрічаємості в загальній популяції осіб з підвищеним рівням галектину-3 у поєднанні з носійством генотипу гену AT1-R з СН та без неї, з ГХ та без неї, поєднанням ГХ з СН та ГХ ?

2. При яких саме рівнях розподілу концентрацій галектину-3 та МНУП можна застосовувати ці біомаркери не тільки як діагностичні індикатори СН, але і як додаткові показники гіпертрофії ЛШ при ГХ і як вони співвідносяться з носійством генотипу гену AT1-R?

### ***Висновок***

Дисертаційна робота Ружанської Віти Олександрівни на тему: «Роль поліморфізму гена AT1-рецепторів в діагностичній та прогностичній інформативності галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду при гіпертонічній хворобі у чоловіків», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія, є закінченою самостійної кваліфікаційної науково-дослідною роботою, присвяченою покращенню діагностики хронічної серцевої недостатності та прогнозуванню ефективності терапії у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R.

За своєю актуальністю, науково-методичним підходом, обсягом і аргументованості результатів досліджень, наукову новизну та практичну значущість дисертаційна робота Ружанської Віти Олександрівни повністю відповідає сучасним вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року, щодо кандидатських дисертацій, а її автор

заслугове на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.11. – кардіологія.

Офіційний опонент,  
професор кафедри внутрішніх хвороб № 2  
Запорізького державного медичного університету  
МОЗ України,  
д. мед. н., професор

О.Є. Березін



*Соловйчикова В. В.*