

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

ДОЛЖЕНКО МАРИНИ МИКОЛАЇВНИ

на дисертацію Ружанської Віти Олександрівни «**РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АТ1-РЕЦЕПТОРІВ В ДІАГНОСТИЧНІЙ ТА ПРОГНОСТИЧНІЙ ІНФОРМАТИВНОСТІ ГАЛЕКТИНУ-3 ТА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ У ЧОЛОВІКІВ**», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за фахом 14.01.11–кардіологія

Актуальність теми

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженим захворюванням, що обумовлює високий відсоток смертності в усьому світі. Але за даними міжнародного дослідження EUROASPIREV тільки 53% хворих з підвищеним рівнем артеріального тиску приймають антигіпертензивне лікування, а 43,2% хворих з діагностованою артеріальною гіпертензією не приймають лікування зовсім, тому спостерігаються численні ускладнення АГ такі, як мозковий інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність, фібриляція передсердь, що є провідними причинами смертності та інвалідизації як в Україні, так і в усьому світі.

Питання діагностики та лікування хворих на АГ стає важливим у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю, як діастолічною, так і систолічною, що погіршує стан хворих та потребує розробки нових сучасних методів ранньої діагностики цих станів.

Для цієї мети застосовуються біомаркери та вивчення змін комбінації біомаркерів, але на ці зміни може впливати носійство певних варіантів генів.

Вирішення цих наукових завдань та проблем дозволить запобігти розвитку як серцевої недостатності у хворих на АГ так і ускладненням АГ які сьогодні превалюють у сучасній статистиці захворюваності та смертності.

З цієї точки зору дисертаційна робота Ружанської Віти Олександрівни, метою якої є покращення діагностики хронічної серцевої недостатності та прогнозування ефективності терапії у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв поліморфних варіантів гена AT1-R шляхом визначення рівня плазмової концентрації галектину-3 (еталонний біомаркер стану міокарда - плазмовий рівень МНУП), дерматогліфів пальців руки безумовно актуальною та своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом наукової теми кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь у формуванні фенотипу хвороби», (№ державної реєстрації 0116U005376). Здобувач є співвиконавцем вищезазначеної науково-дослідної роботи.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що визначено покращення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка і прогнозування хронічної серцевої недостатності у хворих на гіпертонічну хворобу та контроль ефективності їх лікування при розподілі поліморфних варіантів гена AT1-R шляхом визначення відповідних плазмових концентрацій галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду, який був використаний в якості еталонного біомаркеру.

Визначений розподіл генотипу A1166A та алелі С гена AT1-R, а також рівень галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду, які не залежали від розподілу певного варіанта гена AT1-R серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років без ознак серцево-судинної патології.

Доведено, що частота реєстрації алелі С, на відміну від осіб без серцево-судинних захворювань була вищою порівняно з розподілом генотипу AA.

Визначено, що концентрація галектину-3 найвища у осіб з ХСН та ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка носіїв алелі С, а наявність алелі С в генотипі АТ1-Р у хворих з ознаками ХСН асоціюється з вищими показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску, розвитком діастолічної дисфункції по гіпертрофічному типу та вищим рівнем галектину-3.

У осіб без ознак серцево-судинної патології знайдена відносно слабка, але вірогідна кореляція (за методом Спірмена) між частотою реєстрації генотипу А1166А та візерунком типу ульнарна петля на третьому пальці ЛК ($p < 0,05$). У хворих з ГХ II стадії, виявилась більш часта асоціація поширеності завитка на другому пальці правої кисті та розподілу алелі С ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що з метою прогнозування та контролю ефективності лікування у пацієнтів з гіпертонічною хворобою можна використовувати практично з однаковою інформативністю галектин-3 або МНУП.

Наукова новизна підтверджена патентом на винахід. Пат. 112124 Україна, МПК А61В 5/107 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40-60 років / Палагнюк Г.О., Жебель В.М., Антомонов М.Ю., Старжинська О.Л., Ружанська В.О., Пашкова Ю.П., Майко О.В., Антонюк Я.О.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № а201500796; заявл. 02.02.15; опубл. 25.07.16, Бюл. №14.

Практичне значення одержаних результатів

Наукове дослідження дало змогу розробити рекомендації використання визначення концентрації галектина-3 в плазмі крові при обстеженні значних контингентів осіб з метою виявлення у них гіпертонічної хвороби з ХСН з відповідними структурно-функціональними змінами у міокарді, беручи до уваги можливість генетичного впливу на рівень біомаркера. Це дозволить відібрати осіб для подальшого поглибленого обстеження. Запропоновані межові рівні галектину-3, які можна також використовувати, як в експертних випадках при наявності обмежень у проведенні УЗД серця, так і для

прогнозування, а також контролю ефективності довготривалого лікування ГХ з ХСН.

Наукові положення дисертації 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).

Результати роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, на кафедрі госпітальної терапії медичного факультету Ужгородського національного університету.

**Ступінь обґрунтованості та вірогідності наукових положень,
висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації**

У дисертаційній роботі здобувачем обстежено достатню кількість хворих (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.

Першим етапом дослідження стало визначення частоти розподілу генотипів гена АТ1-Р серед осіб без серцево-судинної патології, хворих на ГХ II та III стадій осіб чоловічої статі 40-60 років.

Хворі з гетерозиготами А1166С гена АТ1-Р та гомозиготами С1166С були об'єднані в одну групу – носіїв алелі С.

Наукові положення дисертаційної роботи, висновки, практичні рекомендації, що сформульовані здобувачем, підтверджені результатами досліджень. Вірогідність отриманих результатів забезпечено достатнім обсягом клінічного матеріалу, використанням сучасних і високоінформативних методів

дослідження: клінічного, цитогенетичного, імунологічного (імуноферментний аналіз); інструментального, а також дерматогліфічне обстеження пальців рук за методикою Т.Д. Гладкової; математичні методи, інструментального, лабораторного та статистичного досліджень.

Отримані результати дослідження детально проаналізовані здобувачем. Чітко проведено порівняння власних результатів із останніми даними світової літератури. Поставлена мета, підпорядковані їй завдання дослідження, використані інформативні методи аналізу отриманих даних дозволили сформулювати нові положення, висновки, практичні рекомендації та запропонувати вдосконалену концепцію діагностики обстежених хворих.

Статистичну обробку зробили за допомогою встановлення взаємозв'язку між перемінними за допомогою параметричного (кореляція Пірсона) та непараметричного (кореляція Спірмена) кореляційного аналізу, аналіз таблиць супряженості, дискримінантний аналіз, дисперсійний аналіз.

Відповідність розподілу частот генотипів відповідала рівновазі Харді-Вайнберга у досліджуваних популяціях,

Дисертант зробила множинний покроковий регресійний аналіз

Матеріал дисертаційної роботи викладений чітко, логічно, відповідно до структури та змісту.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за традиційною схемою згідно у відповідності до сучасних вимог ДАК України. Дисертаційна робота викладена сучасною літературною українською мовою на 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. 233 сторінках машинописного тексту, із них 192 сторінка основного тексту, складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів

дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків.

Зауважень до оформлення дисертації немає.

У вступі наведені актуальність обраного наукового напрямку, обгрунтована доцільність проведення дослідження, зазначений зв'язок з науковими програмами, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, визначена наукова новизна та практична цінність отриманих результатів, визначений особистий внесок здобувача, наведено дані про апробацію та впровадження результатів роботи. Зауважень до вступу немає.

Розділ 1 «Огляд літератури» містить детальний аналіз сучасних даних патогенетичних механізмів розвитку серцевої недостатності у хворих з гіпертонічною хворобою, фенотипові прогностичні прояви генетичних поліморфізмів та пов'язаних з ними змін залежних біомаркерів. Використання мозгогонатрійуретичного пептиду та гелектину-3 для контролю ефективності лікування, розглянута роль дерматогліфіки

Визначено недостатньо вивчені проблеми щодо підвищення ефективності лікування таких хворих і шляхи їх розв'язання. Зауважень до змісту огляду літератури немає. Наявні окремі стилістичні помилки.

У розділі 2 наведена характеристика об'єкту і методів дослідження. Детально представлений поділ пацієнтів на групи, наведені методи постановки діагнозу, спираючись на сучасні вітчизняні та зарубіжні нормативно-правові акти. Здобувачем чітко описані застосовані методи досліджень. Ретельно описані застосовані методи математико-статистичного аналізу.

У розділі 3 наведені результати власних досліджень присвячені визначенню поліморфізму гена AT1-R, плазмові концентрації гелектину-3 і мозгогонатрійуретичного пептиду та дерматогліфії пальців рук у чоловіків, які не мають серцево-судинної патології (група контролю), що мешкають на території подільського регіону України.

За результатами, які описані в 3 розділі можна зробити висновок, що у осіб чоловічої статі, що мешкають на території Подільського регіону, 40-60

років, без серцево-судинних захворювань переважає генотип A1166A гена AT1-R.

У розділі 4 дисертантом доведено, що у чоловіків віком 40-60 років, хворих на гіпертонічну хворобу домінує генотип A1166C, а саме алель C гена AT1-R, що асоціюється із ризиком розвитку гіпертонічної хвороби, а також серцевої недостатності. Підвищені концентрації галактину-3 та мозгогонатрійуретичного пептиду у чоловіків з неускладненою гіпертонічною хворобою.

У розділі 5 показані результати концентрацій галактину -3 і мозгогонатрійуретичного пептиду як предиктори гіпертонічної хвороби та серцевої недостатності після 6 місяців лікування.

Внаслідок проведеного 6 місячного лікування серед хворих на гіпертонічну хворобу II стадії адекватний ефект від лікування спостерігався у 82.26%, помірний у 17.74%, у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії адекватний ефект спостерігався у 66%, а помірний у 34%.

У розділі 6 на підставі проведених досліджень здобувач надає глибокий аналіз і узагальнення результатів дослідження.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань.

Повнота викладення результатів дисертаційної роботи

в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в опублікованих наукових працях. 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.

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

У процесі рецензування дисертації та автореферату принципових зауважень не виникло. Поряд з цим, у дисертаційній роботі є поодинокі стилістичні огріхи, що не мають принципового значення і абсолютно не зменшують цінності представлено наукового дослідження. У цілому, даній дисертаційній роботі можна дати високу позитивну оцінку.

Пропоную здобувачеві у порядку дискусії відповісти на наступні запитання:

1. Чому саме для характеристики галактину-3 був досліджений поліморфізм гену AT1-R?
2. Чи враховували ви при дослідженні інформативності біомаркерів різниці в механізми дії антигіпертензивних препаратів?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці

На основі отриманих результатів дослідження чітко сформульовані практичні рекомендації, що можуть широко використовуватись у практичній діяльності відділень терапевтичного, кардіологічного з метою підвищення ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу та серцеву недостатність.

Рекомендації щодо тактики ведення та лікування хворих із поєднаним перебігом стабільної ІХС і НАЖХП уже знайшли своє відображення в опублікованих здобувачем практичних рекомендаціях.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ружанської Віти Олександрівни на тему «РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АТ1-РЕЦЕПТОРІВ В ДІАГНОСТИЧНІЙ ТА ПРОГНОСТИЧНІЙ ІНФОРМАТИВНОСТІ ГАЛЕКТИНУ-3 ТА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ У ЧОЛОВІКІВ» є завершеним науковим дослідженням, в якому на підставі проведення комплексу клінічних, лабораторно-інструментальних цитогенетичних, імуноферментних і статистичних методів дослідження представлено теоретичне узагальнення та принципово нове практичне рішення актуальної задачі сучасної кардіології щодо нового напрямку діагностики, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби печінки та серцевої недостатності.

За актуальністю обраної теми, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичною цінністю одержаних результатів дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р. ДАК України до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук і паспорту спеціальності 14.01.11 - кардіологія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

Заслужений лікар України,
завідувач кафедри кардіології
Національної медичної академії
післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

М. М. Долженко

