

ВІДГУК

офіційного опонента завідуючої відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Міщенко Лариси Анатоліївни на дисертаційну роботу Ружанської Віти Олександрівни «Роль поліморфізму гена AT_1 -рецепторів в діагностичній та прогностичній інформативності галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду при гіпертонічній хворобі у чоловіків», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11-кардіологія

Актуальність обраної теми

Напрямок представленої наукової роботи є вельми актуальним з огляду на поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ) та частоту її ускладнень, зокрема серцевої недостатності (СН). Проблемні питання діагностики СН, в тому числі її раннє виявлення та пошук інформативних біомаркерів СН, особливо у випадку збереженої фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), є предметом активного наукового пошуку. Результати досліджень останньої декади дозволили довести діагностичну значимість мозкового натрійуретичного пептиду як об'єктивного критерію СН, що стало підґрунтям для його включення до стандартів діагностики СН. Проте пошук інших високо специфічних і інформативних біомаркерів ураження серця та можливість їх комплексного використання з метою підвищення діагностичної та прогностичної точності є актуальним напрямком досліджень, в тому числі у хворих на ГХ. З іншого боку, значний прогрес у вивченні генетичних чинників ГХ, який продовжує розширювати потенційну кількість генів, що задіяні в патогенезі гіпертензії, створює підґрунтя для вивчення їх ролі у розвитку гіпертензивного ураження серця.

Наукові розробки в галузі СН не обмежуються проблемами діагностики. Все іще нез'ясованою залишається проблема лікування СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та менш ефективними, ніж

хотілося би, залишаються терапевтичні інтервенції у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ. Питання індивідуалізації терапії СН на основі пошуку предикторів її ефективності залишаються в полі зору дослідників. Дисертаційна робота Ружанської В.О., метою якої було удосконалення діагностики ХСН та покращення прогнозування ефективності терапії у чоловіків з гіпертонічною хворобою (ГХ) носіїв поліморфних варіантів гена AT_1 -R шляхом визначення рівня плазмової концентрації галектину-3 та дерматогліфів пальців рук є актуальною з теоретичної, а також практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України в рамках наукової теми «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), в якій співвиконавцем була здобувач.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність

Дисертаційна робота виконана шляхом комплексної оцінки загальноклінічних, спеціальних лабораторних та інструментальних обстежень 191 пацієнта з ГХ та 79 чоловіків контрольної групи. Достатній клінічний матеріал дослідження, застосовані імуноферментні та генетичні лабораторні тести та інструментальні дослідження в сукупності з використаними методами математичної та статистичної обробки отриманих даних, дозволяють оцінити сформульовані наукові положення, висновки та рекомендації даної дисертаційної роботи як повністю обґрунтовані.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження

Наукова новизна представленого дослідження полягає у вперше виконаній комплексній оцінці концентрації галектину-3 та поліморфізму гену AT_1-R у пацієнтів з ГХ - неускладненою та ускладненою ХСН: було встановлено вищу концентрацію галектину-3 за умови носійства С алелю гена AT_1-R в порівнянні з носіями варіанта генотипу A1166A.

Розширено наукові уявлення про рівні галектину-3 у пацієнтів з ГХ залежно від наявності субклінічного або клінічного значущого ураження серця: його рівень вищий у чоловіків з ХСН, ніж при неускладненій ГХ; за умов ексцентричної гіпертрофії ЛШ в порівнянні з ексцентричною гіпертрофією ЛШ; та у осіб з ожирінням.

Практичне значення результатів дослідження

Обґрунтовано застосування галектину-3 задля прогнозування СН та контролю ефективності лікування пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН. Запропоновано спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої ГХ у чоловіків віком від 40-60 років, який захищений патентом на винахід.

Зміст дисертаційної роботи та її завершеність

Дисертаційна робота побудована згідно класичного принципу, викладена українською мовою на 234 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалу та методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних. Окремо сформульовані висновки, практичні рекомендації та представлено список джерел літератури (278 найменувань, з яких 87 – кирилицею, 191 – латиницею). Робота ілюстрована 25 рисунками, містить 42 таблиці.

У вступі актуалізовано проблему поліпшення діагностики та прогнозування ефективності лікування чоловіків з ГХ та ХСН, сформульовано мету та завдання дослідження, представлено наукову новизну та практичну значимість одержаних результатів. Вказано особистий внесок здобувача,

перелік наукових конференцій, де були представлені результати дисертаційної роботи, кількість публікацій.

У розділі огляд літератури детально висвітлено результати актуальних досліджень в галузі ГХ та ХСН, які вивчали питання діагностичної значимості біомаркерів ХСН та генетичні поліморфізми при зазначеній патології. Проведений аналіз літературних джерел дозволив встановити остаточно не невивчені питання та окреслити актуальність дослідження.

В розділі «Матеріал та методи дослідження» надано детальну клінічну характеристику пацієнтів-чоловіків з ГХ, включених в дослідження, та осіб без патології серцево-судинної системи (результати їх досліджень були використанні для порівняльного аналізу); наведено критерії постановки діагнозу ХСН; критерії включення та не включення в дослідження; описано застосовані методи клінічних, інструментальних та лабораторних обстежень; використані методи математичної та статистичної обробки отриманих результатів обстежень.

Третій розділ «Поліморфізм гена AT1-R, плазмові концентрації галектину-3 і мозкового натрійуретичного пептиду та дерматогліфи пальців рук у чоловіків, які не мають серцево-судинної патології (група контролю), що мешкають на території Подільського регіону України» складається з чотирьох підрозділів. В ньому представлені результати вивчення частоти носійства поліморфних варіантів гена AT1-R та зв'язку між генотипом AA і алелем C, з одного боку, та обтяженої спадковості, індексу маси тіла, показників ліпідного та вуглеводного метаболізму та біомаркерів СН, з іншого. Аналіз рівня АТ в залежності від поліморфізму гена AT1-R дозволив встановити достовірно вищу частоту нормального АТ у носіїв гомозиготи A1166A та вищу частоту «високого» нормального АТ у носіїв алелі C, натомість взаємозв'язку зі структурно-функціональними показниками серця виявлено не було. В цьому розділі також представлені дані дерматогліфічного обстеження пальців рук, які

свідчать про наявність особливостей щодо типів візерунків в залежності від носійства різних варіантів гена AT1-P у чоловіків без серцево-судинної патології.

Четвертий розділ, який складається з 6 підрозділів, присвячений вивченню вмісту біомаркерів СН, а також дерматогліфічних візерунків пальців рук, у носіїв поліморфних варіантів гена AT1-P з неускладненою ГХ та при розвитку ХСН. Результати аналізу свідчать про вищу частоту носійства алелі С у хворих на ГХ, порівняно з пацієнтами без серцево-судинної патології, проте перебіг ГХ не мав чіткої залежності від варіантів поліморфізму гена AT1-P. Аналіз ІМТ у чоловіків з ускладненою ГХ визначив, що частка пацієнтів з ожирінням була вищою серед носіїв алелі С, ніж серед гомозигот A1166A.

В цьому розділі вивчено особливості стану біомаркерів СН та показано, що концентрація галектину-3 і МНУП у чоловіків з неускладненою ГХ вища, ніж у чоловіків без серцево-судинних захворювань, проте нижча, ніж у хворих на ГХ, ускладнену ХСН. Рівні вищезазначених біомаркерів були вищими у хворих-носіїв алелі С гена AT1-P. Вивчення плазмової концентрації МНУП в залежності від наявності ожиріння дозволило встановити, що у пацієнтів з ускладненою ГХ та ожирінням його значення нижче, ніж у осіб без ожиріння. Інший тренд встановлено для показника галектину-3 – його плазмове концентрація збільшувалась по мірі зростання ваги тіла – від надмірної до ожиріння. Крім того, в підрозділі 4.6 було проаналізовано дерматогліфічні відбитки пальців рук у чоловіків з ГХ та розроблено математичну модель прогнозування носійства певного варіанту гена AT1-P. Авторка пропонує використовувати модель як спосіб орієнтовного визначення носійства варіанта гена AT1-P у чоловіків з ГХ.

Власні дослідження, представлені в розділі 5 (складається з двох підрозділів), представляють результати завершального етапу роботи, в якому

проведена оцінка відповіді на лікування в залежності від варіантів поліморфізму гена AT1-R і у взаємозв'язку з вихідними показниками галектину-3 і МНУП та їх динамікою на тлі терапії. За результатами аналізу була розроблена прогностична модель, в якій вихідний рівень галектину-3 є предиктором ефективності терапії ГХ, ускладненої ХСН.

Розділ «Аналіз та обговорення результатів дослідження» містить ґрунтовний аналіз отриманих результатів власних досліджень у співставленні з наявними на сьогодні даними літератури, що відображають сучасний стан проблеми.

На підставі аналізу отриманих результатів дисертаційного дослідження були сформульовані чіткі та конкретні висновки та розроблені практичні рекомендації, що загалом засвідчує вагоме науково-практичне значення виконаної роботи.

Дисертація та автореферат виконані згідно вимог «Порядку присудження наукових ступенів» постанови кабінету міністрів України та відповідає спеціальності «14.01.11-кардіологія». Автореферат відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Повнота викладення основних положень дисертаційної роботи в опублікованих наукових працях

Результати дисертаційної роботи, наукові положення, висновки, практичні рекомендації, представлені до захисту біли викладені в періодичних наукових виданнях. За результатами проведеного дослідження опубліковано 12 наукових праць: 9 статей у фахових виданнях України, з яких 1 – одноосібна, 6 – у виданнях, що включені до наукометричних баз, 1 в іноземному виданні, яке індексується в Web of Science; 3 тез у матеріалах наукових конференцій в Україні.

Недоліки щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи, автореферату

За результатами рецензування дисертаційної роботи та автореферату не виявлено суттєвих структурних та змістовних недоліків, які б вплинули на практичну та наукову цінність роботи. Макети деяких рисунків в розділі 4 (4.3 – 4.5, 4.9) перевантажені інформацією, що утруднює можливість їх аналізу. В розділі 4 при аналізі показників галектину-3 і МНУП залежно від стану діастолічної функції за об'єктивних причин три групи містять менше 10 спостережень, проте це істотно не вплинуло на достовірність даних, отриманих в цьому фрагменті дослідження.

Питання, які виникли до дисертанта:

1. Обґрунтуйте, будь-ласка, доцільність визначення галектину-3 для діагностики серцевої недостатності у хворих на ГХ. В яких випадках варто надати перевагу цьому біомаркеру, а не МНУП?
2. Як пояснити різну направленість зв'язку галектину-3 і МНУП з ожирінням?

Висновок

Дисертація Ружанської Віти Олександрівни «Роль поліморфізму гена AT_1 -рецепторів в діагностичній та прогностичній інформативності галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду при гіпертонічній хворобі у чоловіків», яка виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова МОЗ України та подана до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.616.01 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «14.01.11-кардіологія» є завершеною науковою працею, в якій

представлено вирішення актуального завдання сучасної кардіології – поліпшення діагностики гіпертензивного серця від ГЛШ до розвитку серцевої недостатності та прогнозування перебігу серцевої недостатності з використанням показників галектину-3 та МНУП у хворих на ГХ, які є носіями поліморфних варіантів гена AT1-R.

Отже, за своєю актуальністю, практичною та науковою новизною, обґрунтованість висновків та практичних рекомендацій, представлена дисертаційна робота Ружанської В.О. «Роль поліморфізму гена AT₁-рецепторів в діагностичній та прогностичній інформативності галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду при гіпертонічній хворобі у чоловіків», відповідає вимогам «Порядок присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а дисертантка Ружанська В.О. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю «14.01.11-кардіологія».

Офіційний опонент

завідуюча відділу гіпертонічної хвороби

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології

ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України

д-р мед. наук, с.н.с.



Міщенко Л.А.

