

## ВІДГУК

доктора медичних наук, професора **СИДОРЧУК Лариси Петрівни**, завідувача кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України, на дисертацію **ЄРМОЛЕНКО Світлани Анатоліївни** «Ефективність використання тiazидних діуретиків асоційована з G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцина залежно від солечутливості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду Сумського державного університету МОН України, що утворена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Сумського державного університету №0391/І від 07.07.2022 на підставі рішення Вченої ради СумДУ Протокол №13 від 23 червня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **1. Актуальність теми дисертаційної роботи**

На сьогодні, за даними всебічного глобального аналізу поширеності, лікування та контролю гіпертензії станом на кінець 2021 року (ВООЗ 2021), на планеті живе понад 700 мільйонів людей із нелікованою есенційною артеріальною гіпертензією (ЕАГ). Загальна поширеність ЕАГ у світі серед дорослого населення становить близько 30-45%. За прогнозами експертів кількість таких хворих більшість до 2025 року до 1,56 млрд осіб. Незважаючи на те, що діагностувати ЕАГ доволі нескладно, а лікувати її можливо за допомогою недорогих препаратів, наявні значні прогалини у даних процесах: майже 580 мільйонів хворих на ЕАГ (41% жінок і 51% чоловіків) не знають про свій стан, оскільки їм ніколи не діагностували недугу, а 720 мільйонів осіб із діагностованою ЕАГ (53% жінок і 62% чоловіків) не отримували лікування, яке їм необхідно. Невтішними є дані ефективного контролю артеріального тиску (АТ): ліки є ефективними менш ніж у 1 з 4 жінок і 1 з 5 чоловіків із ЕАГ (ВООЗ 2021). Відсутність ранньої діагностики ЕАГ та ефективного лікування, у тч із генетично детермінованою відпо-

віддю, призводять до "прихованого" ураження органів-мішеней, тяжчого / кризового перебігу та визначають невтішний серцево-судинний прогноз для пацієнта. Тому важливим є пошук ранніх стабільних чинників ризику появи ЕАГ та критеріїв ефективності лікування за прямими, чи сурогатними кінцевими точками.

Отже, стало цілком обґрунтованим і доцільним обрання дисертантом тематики покращання ефективності лікування ЕАГ з урахуванням встановлення генетично-персоніфікованої чутливості до тiazидних та тiazидо-подібних діуретиків, а в якості маркера обрано SNP поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину (*G460T*).

Враховуючи зазначене вище, дисертаційна робота Єрмоленко Світлани Анатоліївни є надзвичайно актуальною.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертація виконана на високому науковому рівні, є авторською оригінальною працею, валідованою сучасними інформативними методами дослідження із достатньою статистикою та глибоким аналізом отриманих результатів. Робота виконувалась в рамках тем наукових досліджень двох кафедр: кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету "Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та ендокринної системи" (номер держреєстрації 0117U002157) та кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини "Генетичні аспекти особливостей перебігу та лікування внутрішніх органів" (номер держреєстрації 0116U004046), співвиконавцем яких була здобувач.

Основні положення, висновки та рекомендації у дисертації науково обґрунтовані і базуються на достатньому клінічному матеріалі (232 особи, серед яких 120 хворих на ЕАГ та 112 практично здорових осіб контрольної групи). Статистично опрацьований масив даних наведений в таблицях (47) і рисунках (13) та повністю інтерпретований здобувачкою.

Обсяг проведеного дослідження, ретельний патентно-інформаційний пошук, фундаментальний аналіз сучасних вітчизняних та іноземних джерел літера-

тури (169 найменувань, з яких 26 кирилицею, 143 - латиницею), а також отриманих результатів дозволили сформувані обґрунтовані висновки і практичні рекомендації.

Наукові положення дисертації відображені в наукових працях здобувачки. За матеріалами дослідження опубліковано 10 наукових робіт, з яких 3 статті у наукових фахових виданнях України; одна стаття – у періодичному науковому виданні, проіндексованому в базі даних Scopus; одна стаття – у періодичному науковому виданні, проіндексованому в базі даних Web of Science; 3 статті – у наукових фахових виданнях України; 5 тез наукових доповідей – у матеріалах конференцій і конгресів у тч з міжнародною участю.

Науковий рівень представленої на рецензування дисертації та підтверджуючих її публікацій відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

### **3. Новизна представлених теоретичних та / або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях**

Наукова новизна результатів проведених здобувачем досліджень не викликає сумнівів і полягає в наступному:

- автор уперше встановила в популяції північно-східного регіону України нові механізми асоціації SNP *G460T* поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину (*ADD1*) із появою ЕАГ, солечутливістю та довела ефективність відповіді на лікування діуретиками гідрохлоротіазидом та індапамідом залежно від поліморфного варіанту зазначеного вище гена.

- уперше встановлено особливості перебігу ЕАГІІ стадії залежно від генотипів за *G460T*-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину і солечутливості: частота носіїв Т-алеля серед "солечутливих" хворих майже втричі перевищує таку у «солерезистентних». А наявність Т-алеля у генотипі гена *ADD1* підвищує ризик появи АГ пов'язаної із солечутливістю, особливо у жінок.

- авторка доповнила наукові дані про залежність добового профілю АТ від генотипів гена  $\alpha$ -аддуцину: серед хворих-носіїв сприятливого GG-генотипу домінують такі із нормальним добовим профілем (ДП) АТ «dippers» (82,4%)

та «non-dippers» (79,7%), тоді як серед пацієнтів із мутаційним T-алелем – переважають хворі із патологічним добовим профілем «night-peakers» (60%). Носії мінорного T-алеля мали також більшу варіабельність, вищий рівень і швидкість ранкового підвищення АТ та індекс часу, ніж гомозиготи за основним алелем (GG), що засвідчує тяжчий клінічний перебіг АГ у них.

- Дисертантка вперше виявила, що успішність та ефективність антигіпертензивної терапії (АГТ) із додаванням діуретиків індапаміду та гідрохлортіазиду залежить не від добового профілю АТ, солечутливості, чи солерезистентності, а від поліморфного варіанту гена ADD1: більшу ефективність за зниженням САТ і ДАТ встановили для носіїв T-алеля майже у 2,2 рази, ніж у осіб із GG-генотипом.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації сформульовані в дисертації повною мірою відображені в опублікованих працях. Матеріали дисертаційної роботи пройшли широку апробацію на наукових форумах вітчизняного та міжнародного рівнів.

#### **4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, повністю відповідають поставленій меті та окресленим завданням роботи.

Ретельно продуманий і чітко побудований дизайн проспективного дослідження базується на сучасних верифікованих, відтворюваних методах дослідження (загальноклінічних, біохімічних, антропометричних, імуноферментних) і комплексного обстеження 120 хворих на ЕАГ II стадії та 112 практично здорових осіб контрольної групи

Проведені дослідження схвалені Комісією з питань біомедичної етики Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (СумДУ) на етапі планування та завершення і відповідають міжнародним вимогам GLP, GCP проведення досліджень за участю людини та Хельсінської декла-

рації про права людини та біомедицину. Кількарівнева статистична обробка матеріалу з використанням сучасних методів ліцензованої комп'ютерної програми SPSS-21 є переконливою, результати високо достовірними, із коректним тлумаченням фактичних даних, належним ілюстративним супроводом (47 таблиць і 13 рисунків), що дає підстави стверджувати, що наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, є достатньо обґрунтованими та вірогідними.

Факти, які б свідчили про недостовірність наведеної в дисертації інформації не виявлені.

### **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Поставлені в дисертації наукові завдання реалізовані здобувачкою на високому науково-методичному рівні повністю, з опануванням методології наукової діяльності і зазначенням ступеня самостійності виконання роботи: дисертантка самостійно поставила мету і завдання дослідження, обрала методи для її втілення, здійснила інформаційно-патентний пошук, проаналізувала наукову літературу, сформувала базу дослідження. Провела комплексне клінічне обстеження пацієнтів та практично здорових, брала безпосередню участь в інструментально-лабораторних дослідженнях та лікуванні хворих. Статистично опрацювала, проаналізувала, узагальнила і оформила отримані дані у вигляді дисертації та опублікувала результати самостійно, чи за співавторства, де її творчий доробок є основним.

Зазначене вище засвідчує, що здобувачка набула необхідних теоретичних знань, умінь, навичок, загальних і спеціальних (фахових) компетентностей самостійного дослідника, необхідних для доктора філософії і визначених стандартом вищої освіти третього (освітньо-наукового) рівня за спеціальністю 222 – "Медицина".

### **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

*Теоретичне значення дисертаційної роботи* полягає у розширенні науко-

вих уявлень про вплив комплексної терапії з додаванням індапаміду та гідрохлортіазиду на солечутливу АГ залежно від G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину. Наукова новизна результатів і висновків, наведених у дисертації та поданих на захист, є безсумнівною.

*Практичне значення результатів дослідження* полягає у тому, що дисертанткою запропоновано проводити "генетичний скринінг" із визначення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ з метою персоніфікованого підходу до лікування. За наявності в генотипі хворого на АГ T-алеля для досягнення таргетних значень АТ до комплексної терапії рекомендовано додавати індапамід ретард у дозі 1,5 мг/добу та гідрохлортіазид у дозі 25 мг/добу, впродовж 1-го місяця, з подальшою корекцією дози, за необхідності. Оскільки у носіїв GG-генотипу ефект зниження АТ вірогідно нижчий, то слід проводити корекцію лікування шляхом збільшення доз препаратів, чи їх заміни на інші.

## **7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці**

Результати проведеного дослідження значно поглиблюють знання щодо персоніфікованого фармакогенетично детермінованого підходу у лікуванні хворих на ЕАГ з урахуванням їх солечутливості, що підвищує ефективність терапії.

Результати дисертаційного дослідження вже впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України: «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради, «Сумська центральна районна клінічна лікарня» Сумської районної ради Сумської області, Полтавського обласного клінічного медичного кардіоваскулярного центру, КНП «Міська лікарня № 10» Запорізької міської ради.

Основні положення дисертації використовуються також у навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, Полтавського медичного університету та Запорізької медичної академії післядипломної освіти, що підтверджено відповідними актами упроваджень.

Результати дисертаційного дослідження рекомендується і надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес ЗВО медичного профілю, а також у практичну охорону здоров'я надання первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги.

За результатами дисертаційного дослідження рекомендується опублікувати монографію адресовану студентам старших курсів медичних спеціальностей, лікарям-інтернам, практичним лікарям загальної практики – сімейної медицини, терапевтам та кардіологам.

## **8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому**

Дисертація побудована за класичною схемою: містить вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, розділ з описом власних результатів, їх аналіз та узагальнення, висновки, список використаних джерел та додатки. Дисертація викладена на 179 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 47 таблицями, 13 рисунками, містить 2 додатки. Наводяться посилання на 169 літературних джерел (26 – кирилицею, 143 – латиницею).

У "Вступі" наведена актуальність обраної теми, зв'язок із науковими темами кафедри, сформульовано мету та завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, наведено новизну та практичну значимість, зазначено особистий внесок дисертантки у виконанні роботи, рівні апробації результатів, перелік публікацій за темою, обсяг і структура власне самої роботи.

Розділ "Огляд літератури" (21 сторінка) містить 3 підрозділи. Ґрунтовно висвітлюються сучасні уявлення про фактори ризику АГ: роль хлориду натрію у патогенезі захворювання. Також наводиться роль генетичних факторів у розвитку солечутливої АГ і відомі на сьогодні фармакогенетичні аспекти G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина. Даний розділ ілюстровано одним схематичним рисунком. Дисертантом опрацьовано достатню кількість сучасних літературних джерел, як вітчизняних, так і зарубіжних науковців.

У розділі "Матеріал та методи" (загалом 6 підрозділів) наведено характеристику клінічного матеріалу. Всі дослідження проводилися з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину,

Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Наведено відомості щодо застосованих методів дослідження (клінічних, лабораторних, інструментальних, молекулярно-генетичних та статистичних). Детально описано методику генотипування за дослідженим поліморфізмом та наведено електрофореграми з детальним їх аналізом. Наприкінці розділу наведено використані методи статистики.

"Результати власних досліджень" наведено у трьох наступних розділах роботи. Третій розділ (14 сторінок) складається з трьох підрозділів, кожен з яких є завершеною структурною одиницею. У першому та другому підрозділах авторка досліджує клінічний статус, ІМТ, ожиріння в пацієнта з солечутливою АГ, а в третьому аналізує параметри добового моніторингу АТ.

У 4-му розділі (27 сторінок) оцінено генетичну детермінованість АГ та її перебігу у мешканців Сумщини. Проаналізовано розподіл генотипів та алелів за G460T- поліморфізмом гена *ADD1* у хворих на АГ та вивчено вплив таких ризиків її появи, як вік, стать, ІМТ і куріння. Автором виконано оцінку показників АТ та даних добового моніторингу АТ залежно від генотипів аналізованого гена.

У 5-му розділі авторка дослідила ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на солечутливу та солерезистентну АГ у тч залежно від G460T поліморфізму гена  $\alpha$ - аддуцина і встановила її більшу ефективність для носіїв T-алеля гена  $\alpha$ -аддуцина.

"Аналіз та узагальнення результатів" містить стислий виклад основних положень дисертації, порівняння власного фактичного матеріалу з результатами світових досліджень. *Висновки* досить конкретні, відповідають завданням, впливають із результатів дослідження, обґрунтовані і достовірні, відрізняються новизною. *Практичні рекомендації* чітко визначають умови персоніфікованого підходу до лікування АГ за визначенням G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина.

Список використаних джерел складений згідно діючих вимог.

Роботу фіналізують додатки, які містять список публікацій здобувача за темою дисертації, із вказанням особистого внеску, та відомості про апробацію



результатів дисертації. Також наведено скани актів упровадження результатів дослідження у практичну охорону здоров'я та навчальний процес кафедр закладів вищої медичної освіти України.

На додаток слід відмітити чітке клінічне спрямування роботи, глибокий патогенетичний контекст, скрупульозний підхід до аналізу та узагальнення результатів, що вирізняє роботу, справляє гарне позитивне враження і підкреслює наукову ерудицію дисертантки.

#### **9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Ознак порушення принципів академічної доброчесності не встановлено. Також при перевірці дисертації не виявлено академічного плагіату, не встановлено фабрикації та фальсифікації даних, чи будь-яких інших порушень академічної доброчесності.

#### **10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації**

Під час аналізу змісту роботи та вивчення матеріалів дисертації виявлено поодинокі орфографічні помилки та стилістичні огріхи технічного характеру, які не є принциповими і не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

При знайомстві з рукописом, в порядку наукової дискусії, до автора виникло кілька питань:

1. У Вашій роботі Ви вказуєте про "доведену необхідність генетичного скринінгу G460T-поліморфного варіанта гена  $\alpha$ -аддуцину у пацієнтів із АГ". Що Ви мали на увазі під терміном "генетичний скринінг" стосовно Ваших досліджень, з урахуванням вимог до його застосування?

2. На Вашу думку, чи не модулювала супутня неврологічна патологія ефекти експресії гена альфа1-аддуцину у обстежених Вами хворих на АГ (і навпаки, чи не впливала мутація в даному гені на погіршення перебігу супутніх неврологічних захворювань за АГ), оскільки гіперфосфорилування альфа-аддуцину, який присутній майже в усіх тканинах організму людини, змінює синаптичну стабільність у нервово-м'язовому передаванні сигналів?

**11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії»**

Дисертаційна робота Єрмоленко Світлани Анатоліївни "Ефективність використання тiazидних діуретиків асоційована з *G460T* поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцина залежно від солечутливості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією" є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що розв'язують конкретне наукове завдання в галузі знань 22 - Охорона здоров'я, спеціальність 222 - Медицина: покращання ефективності лікування хворих на ЕАГ із додаванням до комплексної антигіпертензивної терапії тiazидних та тiazидоподібних діуретиків з урахуванням *G460T* поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина та солечутливості.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю, методологічним рівнем дисертація Світлани Анатоліївни Єрмоленко відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки України №40 від 12.01.17 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри сімейної медицини

Буковинського державного медичного університету МОЗ України

д.мед.н., професор

Дата: 22.08.2022

Підпис

*Сидорчук*

засвід-

Начальник відділу кадрів

Буковинського державного медичного університету



Л.П. Сидорчук

*Юрченко Леонід*