

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 НМУ імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Кондратюка Віталія Євгеновича на дисертаційну роботу Єрмоленко Світлани Анатоліївни "Ефективність використання тіазидних діуретиків асоційована з G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцина залежно від солечутливості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією", що представлена до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 – Медицина

### **Актуальність теми дисертації.**

Артеріальна гіпертензія (АГ) – залишається одним з найпоширеніших захворювань системи кровообігу не тільки в Україні, а й у світі. Згідно офіційної статистики, в Україні зареєстровано 13 мільйонів пацієнтів із АГ, що становить третину дорослого населення. АГ виступає провідною причиною таких ускладнень, як інфаркт міокарда, інсульт, хронічна ниркова недостатність і раптова смерть. В Україні залишається проблемою підвищення ефективності антигіпертензивної терапії. Лише 10 % хворих досягають цільового рівня артеріального тиску, що пов'язано з низькою прихильністю до лікування хворих, не завжди правильною оцінкою ступеня серцево-судинного ризику та підбору, особливо в дебюті захворювання, антигіпертензивної терапії без урахування індивідуальних властивостей організму, віку, статі, наявності супутньої патології, харчових звичок, зокрема зловживання сіллю, особливостей патогенезу АГ у окремо взятого хворого. У частини пацієнтів стандартна доза лікарських препаратів поєднується з високою їх концентрацією в крові та формуванням побічних ефектів, у інших – з низькими концентраціями та неефективністю терапії. Можливо індивідуалізований підхід з визначенням поліморфізму «генів-кандидатів», що відповідають за формування та перебіг АГ, буде покращувати ефективність та безпечність антигіпертензивної терапії.

Наукові надбання гіпертензіології останніх десятиліть стверджують, що персонфікований підхід до діагностики та лікування АГ повинен враховувати фармакогенетику антигіпертензивних препаратів. На сьогодні в Україні діуретики є препаратами першого ряду вибору, як у монотерапії, так і у складі комбінованої терапії, а найчастіше використовують тіазидні або тіазидоподібні діуретики (гідрохлортіазид або індапамід). Не завжди є зрозумілим для практикуючого лікаря, чому один і той самий діуретик має різну ефективність у хворих з однією тяжкістю АГ. Можливо це пов'язано з генетичними особливостями транспортування електролітів в окремих ниркових структурах.

Сьогодні продемонстровані ґрунтовні припущення щодо можливої причетності  $\alpha$ -аддуцину, що впливає на вміст білків, пов'язаних з транспортом натрію через ниркові каналці, який може привести до зростання ризику розвитку первинної АГ. Це послужило для дисертанта підставою для вивчення впливу поліморфізму G460T гена  $\alpha$ -аддуцина (ADD1) на ризик виникнення, перебіг, діагностику та ефективність лікування АГ у окремо взятого хворого в Україні.

Отже, враховуючи вищезазначене, актуальність даної проблеми у дисертації Єрмоленко Світлани Анатоліївни не викликає сумніву, а робота є своєчасною та вкрай необхідною.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконувалась у 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.

## **Наукова новизна роботи та отриманих результатів.**

У дисертаційній роботі вперше встановлено, що у хворих на АГ II стадії в українській популяції частота G і T алелів за G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцина становить 0,87 та 0,13, у здорових осіб – 0,93 і 0,07. Розподіл за генотипами GG, GT, TT у хворих на АГ становить 75,8; 21,7; 2,5%, тоді як у здорових осіб – 87,5; 11,6; 0,9 % відповідно. Це свідчить про домінування мінорного T-алелю у хворих на АГ.

Вперше встановлена частота виявлення генотипу GT та TT залежно від солечутливості: серед «солечутливих» хворих у 3 рази більша порівняно з «солерезистентними» (19,4% та 6,8% відповідно). G460T-поліморфізм гена ADD1 асоціюється з підвищенням ризику виникнення солечутливості та ожиріння у хворих на АГ, найбільше - у жінок-носіїв мінорного T-алелю.

Доповнено наукові дані про залежність добового профілю АТ від генотипів за G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина у хворих на АГ. Носії алеля (GT і TT) характеризуються більшою варіабельністю АТ, вищим рівнем і швидкістю ранкового підйому, ніж гомозиготи за алелем GG, що засвідчує наявність більшого ризику розвитку серцево-судинних ускладень у хворих на АГ носіїв T-алелю досліджуваного G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина.

Вперше показано, що ефективність антигіпертензивної терапії залежить від G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина: носії GT і TT генотипів демонструють потужнішу «гіпотензивну відповідь» у порівнянні з носіями генотипу GG. Більше того, антигіпертензивний ефект тiazидних діуретиків асоціюється з наявністю поліморфного T-алеля за G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцина без залежності від солечутливості.

Обґрунтована доцільність проведення генотипування за G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцина у хворих на АГ, оскільки саме носії GT та TT алелів найкраще відповідають на антигіпертензивну терапію з включенням тiazидних діуретиків і мають найкращий прогноз.

Все вищенаведене переконливо свідчить про новизну виконаного наукового дослідження.

**Повнота викладу наукових досліджень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, серед них 5 статей (2 статті в журналах, що індексуються міжнародними наукометричними базами Scopus та Web of Science (одна з них у журналі International Journal of Hypertension, видавництва Hindawi, що має IF 2,4), 1 – у вітчизняному журналі, рекомендованому МОН України, 2 – в англomовному виданні, що індексується базою РІНЦ), 5 тез доповідей у матеріалах конгресів та конференцій у тому числі міжнародних. Сукупність усіх публікацій у повній мірі відображає викладені в дисертації результати дослідження.

Зміст анотації є ідентичним основним положенням дисертації.

**Практичне значення одержаних результатів.**

Практичне значення роботи полягає у запропонованому визначенні G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ з метою персоніфікованого підходу до антигіпертензивного лікування. У дисертації запропоновано спосіб лікування АГ шляхом призначення комбінованої антигіпертензивної терапії з включенням тiazидних діуретичних препаратів - індапамід ретард у дозі 1,5 мг/добу або гідрохлортiazид у дозі 25 мг/добу, впродовж 1-го місяця, з подальшою корекцією дози з урахуванням G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину. Встановлено, що антигіпертензивна ефективність тiazидних діуретиків у хворих на АГ носіїв GT- та TT-генотипу у декілька разів вища, ніж у носіїв генотипу GG. Важливо, що результати роботи впровадженні у клінічну діяльність лікувальних установ та навчальний процес вищих медичних навчальних закладів України і можуть бути використані в науковій роботі, освітньому процесі та практичній лікарській діяльності. Результати дисертаційної роботи впровадженні у практичну діяльність клінічних закладів України у терапевтичних відділеннях КНП «Центральної

міської клінічної лікарні» Сумської міської ради від 04 грудня 2021 р., КНП «Міської лікарні № 10» Запорізької міської ради від 26 листопада 2021 р., у кардіологічних відділеннях «Сумської центральної районної клінічної лікарні» Сумської районної ради Сумської області від 16 лютого 2022 р., Полтавського обласного клінічного медичного кардіоваскулярного центру від 14 грудня 2021 р. Отримані результати використані в освітньому процесі під час проведення занять та підготовки навчально-методичної літератури, що здійснювалося на кафедрах внутрішньої медицини вищих навчальних закладів України (на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини СумДУ (протокол № 13 від 11 січня 2022 р.), кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології СумДУ (протокол № 11 від 08 лютого 2022 р.), кафедрі внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами Полтавського медичного університету (протокол № 8 від 06 грудня 2021 р.), кафедрі загальної практики, сімейної медицини, дерматовенерології з курсом психіатрії Запорізької медичної академії післядипломної освіти (протокол № 10 від 26 листопада 2021 р.).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Єрмоленко Світлани Анатоліївни на зазначену вище тему базується на вивченні із використанням сучасних методів дослідження, які відповідають поставленій меті та завданням, що базуються на достатньому клінічному матеріалі (232 особи, серед яких 120 хворих на АГ та 112 практично здорових осіб контрольної групи). Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації відповідають вимогам до такого виду досліджень. Проведені дослідження схвалені Комісією з питань біомедичної етики медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 1/02 від 07.02.2022) на етапі планування та завершення і відповідають міжнародним вимогам GLP, GCP проведення досліджень за участю людини та Хельсінської декларації про права людини та біомедицину. Статистична обробка матеріалу з використанням сучасних

методів ліцензованої комп'ютерної програми SPSS 25.0 (Chicago, IL, USA), є переконливою, результати високодостовірними, на підставі чого авторка доводила основні положення дисертації і зробила ґрунтовні висновки. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, а висновки мають високий рівень обґрунтованості та є логічним завершенням отриманих результатів. наукових положень, рекомендацій, сформульованих у дисертації. Факти, які б свідчили про недостовірності наведені в дисертації не виявлені.

**Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому, та основних положень дисертації.**

Дисертація викладена українською мовою, побудована за класичною схемою: містить вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, 4 розділи з описом власних результатів, їх аналіз та узагальнення, практичні рекомендації, висновки, список використаних джерел та додатки. Дисертація викладена на 163 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 47 таблицями та 13 рисунками. Наводяться посилання на 169 літературних джерел (26 – кирилицею, 143 – латиницею).

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

Розділ "Огляд літератури" містить 3 підрозділи. Висвітлюються сучасні уявлення про фактори ризику АГ: роль хлориду натрію у патогенезі АГ, генетичних факторів у розвитку солечутливості та АГ і відомі на сьогодні фармакогенетичні аспекти G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина. 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 етичні 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 визначення солечутливості. Наприкінці розділу наведено використані методи статистики.

"Результати власних досліджень" наведено у трьох наступних розділах роботи. Третій розділ складається з трьох підрозділів, кожен з яких має завершену структуру. У першому та другому підрозділах авторка досліджує клінічний статус, ступінь ожиріння у пацієнтів з солечутливою АГ, в третьому - аналізує параметри добового моніторингу АТ.

У 4-му розділі авторка оцінює 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 асоціації з віком, статтю, індексом маси тіла, курінням з ризиками її появи. Дисертантом виконано оцінку показників АТ та даних добового моніторингу АТ залежно від генотипів аналізованого гена.

У 5-му розділі дисертантка дослідила ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії з залученням тiazидних діуретиків у хворих на солечутливу та солерезистентну АГ, 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, підтверджують актуальність роботи.

Практичні рекомендації визначають умови персоніфікованого підходу до лікування АГ за визначенням G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина. Наведений список використаних джерел складений згідно Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015.

Роботу фіналізують додатки, які містять список публікацій здобувача за темою дисертації, із вказанням особистого внеску та відомостей про апробацію результатів дисертації у клініці та навчальному процесі.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.** При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не виявлено.

**Зауваження щодо оформлення, змісту дисертації та дискусійні питання.**

Слід зазначити, що робота є актуальною та має науково практичне значення для сучасної медицини. Однак є необхідність висловити деякі зауваження, які не є принциповими, не знижують якість проведеного дисертаційного дослідження та мають переважно рекомендаційний характер.

При рецензуванні виявлено:

- поодинокі граматичні та орфографічні помилки;
- наявність незначних стилістичних помилок. Автор застосовує окремі аббревіатури латиницею, хоча є україномовний варіант (наприклад, vs, OR та 95% CI – це проти, ВШ та 95% ДІ, відповідно);
- список літератури містить посилання на статті давністю більше 10 років, які можна було б оминати.



**У процесі ознайомлення з матеріалами дисертації виникли наступні запитання до авторки:**

1. В якій мірі отримані результати щодо визначення особливостей G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина можна екстраполювати на когорту хворих на АГ в українській популяції?
2. Чи потребують хворі на АГ, що є носіями несприятливого T-алеля гена  $\alpha$ -аддуцина, більш агресивної антигіпертензивної терапії?
3. Обґрунтуйте будь ласка призначення пацієнтам з АГ, що включені у дослідження, статинів і антиагрегантів аспірину.
4. Скажіть будь ласка, яка доступність визначення G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина?

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Єрмоленко Світлани Анатоліївни «Ефективність використання тiazидних діуретиків асоційована з G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцина залежно від солечутливості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією» виконана в навчально-науковому медичному інституті Сумського державного університету під керівництвом д.мед.н., професора Орловського Віктора Феліксівича та подана на здобуття ступеня доктора філософії, є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, яка за сукупністю отриманих результатів, вирішує актуальне та практичне завдання, пов'язане з персоніфікованим підходом і поліпшенням результатів лікування хворих на АГ з урахуванням особливостей G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина та солечутливості, що має важливе значення для галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Дисертація Єрмоленко С. А. відповідає вимогам п. 10 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою

Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. та актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р.

Враховуючи актуальність теми дисертації, високий методичний рівень виконання, повноту вирішення всіх задач та досягнення поставленої мети дослідження, наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів роботи, обґрунтованість та достовірність висновків роботи, закінчення дисертантом освітньої програми та набуття необхідного рівня наукової кваліфікації, Єрмоленко Світлана Анатоліївна заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

**доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри пропедевтики  
внутрішньої медицини №2  
НМУ імені О.О. Богомольця**



**В.Є. Кондратюк**

