

ВІДГУК

офіційного рецензента доктора біологічних наук, професора **Гарбузової Вікторії Юріївни** на дисертаційну роботу **Єрмоленко Світлани Анатоліївни** на тему: **«Ефективність використання тiazидних діуретиків, асоційована з G460T поліморфізмом гена α -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 23.06.2022 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»

Актуальність теми дисертаційного дослідження. За офіційними даними Центра медичної статистики МОЗ в Україні зареєстровано майже 13 млн хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), що складає 32,2 % дорослого населення країни. Особливої уваги заслуговує той факт, що 60 % пацієнтів з АГ – це особи працездатного віку, стан здоров'я яких суттєво впливає на трудові та економічні резерви країни. У багатоцентрових контрольованих дослідженнях доведено пріоритетне значення АГ в розвитку таких серцево-судинних ускладнень, як інсульт та інфаркт міокарда, які обумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення. Окремо слід зазначити, що ефективність контролю артеріального тиску (АТ) в міській популяції складає менше 15 %. За результатами 20-річного проспективного дослідження наявність АГ підвищує ризик загальної смертності: у чоловіків в 4,5 рази, у жінок – в 2,0 рази. Ризик виникнення ускладнень та смерті зростає відповідно до числа супутніх АГ факторів ризику. В українській популяції лише 1 % пацієнтів з підвищеним АТ не має додаткових факторів ризику. У кожного восьмого пацієнта АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, у 61 % пацієнтів – з трьома і більше факторів ризику.

Створилась ситуація, коли не дивлячись на активну увагу вчених до цієї складної проблеми, фактичні результати, щоб покращували ситуацію

малочисельні. У зв'язку з цим, увага вчених привертається до інших рівнів вивчення проблеми – молекулярних і генетичних. Вивчаються не тільки провідні ланки патогенезу АГ, а й ефективність використання тих чи інших фармакологічних препаратів залежно від молекулярно-генетичні особливостей організму. Саме цій проблемі - ефективності використання тiazидних діуретиків залежно від G460T поліморфізму гена α -аддуцина у пацієнтів з солечутливою артеріальною гіпертензією – й присвячена дисертаційна робота Єрмоленко Світлани Анатоліївни.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету «Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та ендокринної системи» (номер держ. реєстрації 0117U002157); кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини «Генетичні аспекти особливостей перебігу та лікування внутрішніх органів» (номер держ. реєстрації 0116U004046).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті. Побудова та організація роботи логічні та послідовні. Сформульовані С.А. Єрмоленко наукові положення, узагальнення та висновки базуються на достатній кількості спостережень: 120 хворих на АГ і 112 практично здорових осіб, що склали контрольну групу. Проведені дослідження схвалені Комісією з питань біомедичної етики ННМІ (протокол №1/02 від 07.02.2022). У дослідженнях застосовані сучасні об'єктивні методики, які є адекватними поставленим завданням. Їх вибір є достатнім для вирішення поставленої мети, дозволив розв'язати завдання роботи на сучасному методичному рівні, отримати вірогідні результати та зробити обґрунтовані висновки.

Достовірність наукових положень захищено аналітичними методами параметричної і непараметричної статистики. Математичні розрахунки проводились із використанням ліцензованого програмного забезпечення, обробка отриманих результатів здійснювалась з використанням кількох ступенів математичних розрахунків варіаційної і непараметричної статистики

Результати виконаного статистичного аналізу подаються в 47 таблицях, 13 рисунках із зазначенням рівня значимості для кожного дослідженого показника. Факти, які б свідчили про недостовірність наведеної у дисертації інформації не виявлені.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше для української популяції встановлений розподіл генотипів та алелів за G460T поліморфізмом гена α -аддуцину у хворих на АГ II стадії і практично здорових осіб. Доведено, що у хворих на АГ частота мінорного T-алеля у 2 рази вища, ніж у контрольній групі. Вперше показано, що частота GT та TT генотипу серед «солечутливих» хворих майже у 3 рази більша у порівнянні з «солерезистентними». Зроблений висновок про те, що G460T-поліморфізм гена *ADD1* пов'язаний із підвищеним ризиком виникнення солечутливості у хворих на АГ, особливо у жінок-носіїв мінорного T-алелю.

Вперше показано, що у носіїв GT і TT генотипів гіпотензивний ефект був у 2,2 рази більший у порівнянні з носіями генотипу GG. Встановлено, що гіпотензивний ефект тіазидних діуретиків залежить від наявності поліморфного T-алеля за G460T-поліморфізмом гена α -аддуцину і не пов'язаний з солечутливістю.

Обґрунтована доцільність визначення генотипів за G460T-поліморфізму гена α -аддуцину у хворих на АГ, оскільки носії GT та TT показують найбільш сприятливий вплив на АТ, а добовий профіль АТ та солечутливість не впливають на успішність лікування.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Аналіз дисертаційної роботи показав, що дослідження С.А. Єрмоленко суттєво

поглиблюють та розширюють існуючі уявлення про особливості лікування хворих на АГ в поєднанні з солечутливістю та G460T-поліморфізмом гена α -адудцину. Здобувачкою було удосконалено та впроваджено в клінічну практику спосіб діагностики солечутливості АГ залежно від G460-поліморфізму гена α -адудцину. Запропонований генетичний скринінг пацієнтів з АГ дозволить розробити комплексну схему лікувальних заходів з включенням тіазидних діуретиків для прогнозування успішної антигіпертензивної терапії без визначення типу добового профілю АГ та солечутливості. Наявність GT та TT генотипів є показом для персоніфікованого призначення тіазидних діуретиків у хворих на АГ з різною солечутливістю для підвищення антигіпертензивного ефекту. Доведена необхідність генетичного скринінгу G460T поліморфного варіанта гена α -адудцину у пацієнтів із АГ для виявлення несприятливих генотипів перед застосуванням тіазидних діуретиків.

Отже, практична цінність роботи, що розглядається, полягає у розробці методики прогнозування успішності використання комбінованої терапії на основі визначення G460T-поліморфізму гена α -адудцину, що буде сприяти поліпшенню якості життя пацієнтів і зменшенню ускладнень у цієї категорії хворих.

Результати роботи впровадженні у клінічну діяльність лікувальних установ та навчальний процес вищих медичних навчальних закладів України і можуть бути використаними в науковій роботі, освітньому процесі та практичній лікарській діяльності.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, із них 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), 3 статі у фахових наукових виданнях України, 5 тез доповідей на наукових конференціях. Після ознайомлення з опублікованими працями,

можна стверджувати, що матеріали дисертаційної роботи висвітлені в них повноцінно і не повторюються, а основні положення достатньо апробовані на наукових конференціях.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі. Ознак порушення принципів академічної доброчесності, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження, не виявлено. Перевірка здійснена програмним забезпеченням «StrikePlagiarism» СумДУ. Текст роботи є оригінальним, всі цитати позначені коректно та вказані в списку використаних джерел.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Представлені до рецензування дисертація та анотація відповідають вимогам щодо оформлення дисертацій, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року та «Порядку 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 від 12 січня 2022 р. № 44. Загальний обсяг роботи 163 сторінки комп'ютерного машинопису. Складається із анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих і опису методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків, списку літератури, що налічує 169 бібліографічних описів (26 (15%) кирилицею, 143 (85%) – латиницею). Мова дисертації – українська. Текст дисертації викладено та оформлено дисертантом якісно, що заслуговує позитивної оцінки.

У вступі аргументовано викладено актуальність та доцільність обраної теми дослідження, сформульовано його мету та завдання, названі методи дослідження, висвітлено наукову новизну та практичне значення роботи, відображено відомості про апробацію роботи, структуру та обсяг дисертації.

Огляд літератури є змістовним, детально висвітлює вивчені та перспективні аспекти проблеми, якій присвячена дисертація. Логічно викладені сучасні літературні дані, що стосуються особливостей перебігу АГ залежно від солечутливості та G460T-поліморфізму гена α -аддуцину, обґрунтовується вибір комбінованої терапії цієї групи хворих з включенням тiazидних діуретиків. Літературний огляд містить посилання на відповідні літературні джерела. Матеріали цього розділу свідчать про ґрунтовну обізнаність авторки у проблемі, що вивчалась, її глибоку теоретичну підготовку.

У другому розділі надається ретельна клінічна характеристика хворих, дизайн дослідження, обґрунтовані принципи поділу хворих на групи, висвітлено критерії включення та виключення із дослідження, детально описані методики дослідження, що використовувались в роботі. Статистичні методи викладені у відповідності до сучасних вимог.

У третьому розділі наведені результати фізикального огляду, антропометричних, лабораторних, інструментальних, молекулярно-генетичних і статистичних методів, щодо вивчення клінічних особливостей перебігу АГ.

Четвертий розділ присвячений детальному вивченню G460T-поліморфізму гена α -аддуцину залежно від АГ, солечутливості, показників добового моніторингу артеріального тиску. Встановлено, що ризик розвитку АГ у носіїв мінорного T-алелю за G460T-поліморфізмом гена *ADD1* вищий у порівнянні з носіями G –алелю. Наведені в цьому розділі результати проведених досліджень дозволили визначити, що вивчений поліморфізм впливає на різні механізми формування АГ пов'язаної із солечутливістю.

У п'ятому розділі доведено, що успішність антигіпертензивної терапії з включенням тiazидних діуретиків не залежить від типу добового профілю АТ та солечутливості, а визначається наявністю у генотипі T-алелю за G460T-поліморфізмом гена α -аддуцину. Визначення GT та TT генотипу за G460T-

поліморфізмом гена α -аддуцину у хворих на АГ дозволяє прогнозувати оптимальну терапевтичну дію тiazидних діуретиків та є елементом персоналізованого лікування АГ.

У шостому розділі дисертантка висвітлює узагальнений аналіз виявлених закономірностей, детально описує особливості кожної з підгрупи досліджуваних хворих по ефективності лікування АГ, проводить аналіз результатів дослідження та їх обговорення згідно даних вітчизняних та закордонних вчених. У розділі наводяться літературні дані про спроби медикаментозної корекції АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1*, проводиться порівняння даних літератури з отриманими особистими даними, висловлюється точка зору автора з цих питань. На підставі отриманих результатів власних досліджень автор формулює обґрунтовані висновки, дає чіткі практичні рекомендації. Ознайомлення зі змістом цього розділу свідчить про здатність дисертантки до творчого аналізу отриманих результатів і гарній орієнтації у досліджуваній проблематиці в цілому.

Оформлення дисертації відповідає існуючим вимогам. Анотація відповідає змісту дисертаційної роботи.

Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення. Суттєвих зауважень щодо оформлення та змісту дисертації та автореферату немає. Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі її непринципові недоліки:

1. У тексті роботи зустрічаються окремі термінологічні неточності, граматичні та технічні помилки, невдалі формулювання речень. Деякі фрагменти дисертації потребують стилістичної правки.

2. Розділ 2 «Матеріал та методи дослідження» містить підрозділ 2.2. Методи дослідження, текст якого не зовсім відповідає назві.

3. Слід звернути увагу на структурування розділів, у яких наведені результати власних досліджень. Так, розділ 3 викладений на 14 сторінках і поділений на 3 підрозділи. Розділ 4 викладений на 20 сторінках і поділений на

4 підрозділи. Розділ 5 викладений на 21 сторінці і зовсім не розбитий на підрозділи, що негативно віддзеркалюється на логічності викладення інформації та значно ускладнює сприйняття матеріалу.

У той же час слід зазначити, що дані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову і практичну значущість.

Після аналізу дисертаційної роботи залишились деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. У тексті дисертації і статтях Ви використовуєте різну аббревіатуру для позначення поліморфізму, що вивчали? З чим це пов'язано? Яка назва є загальноживаною?
2. Відомо, що різні субдиниці аддуцину кодуються різними генами (*ADD1*, *ADD2* и *ADD3*), що знаходяться на трьох різних хромосомах. Ви у своїй роботі вивчали один із поліморфізмів гена *ADD1*. Чи поліморфізми *ADD2* и *ADD3* пов'язані з розвитком солечутливої артеріальної гіпертензії? Чи можуть вони бути перспективними маркерами ефективності використання тiazидних діуретиків?
3. Отримані Вами результати свідчать про існування статевої особливості асоціації поліморфних варіантів G460T гена *ADD1* з факторами ризику артеріальної гіпертензії. Як Ви можете пояснити існування цих особливостей.

ВИСНОВОК

Дисертаційне дослідження Єрмоленко Світлани Анатоліївни на тему: «Ефективність використання тiazидних діуретиків, асоційована з G460T поліморфізмом гена α -аддуцина залежно від солечутливості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну наукову задачу, яка має істотне значення

для підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу артеріальної гіпертензії в залежності від солечутливості пацієнтів та G460T поліморфізму гена α -аддуцину.

Актуальність теми, обсяг та високий науково-методичний рівень дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, оригінальність текстових даних (відсутність порушення академічної доброчесності) дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Єрмоленко С.А., повністю відповідає вимогам Положення ДАК МОН України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» затвердженого Постановою Кабінету міністрів України № 40 від 12.01.2017 року, Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінетом Міністрів України № 44 від 12.01.2022, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - Медицина (галузь знань 22– Охорона здоров'я).

Завідувачка кафедри фізіології
і патофізіології з курсом медичної
біології навчально-наукового
медичного інституту Сумського
державного університету МОН України,
д.біол.н., професорка


Вікторія ГАРБУЗОВА

