

## ВІДГУК

офіційного рецензента доктора медичних наук, професора Деміхової Надії Володимирівни на дисертаційну роботу здобувача кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету Єрмоленко Світлани Анатоліївни на тему: «Ефективність використання тіазидних діуретиків, асоційована з G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцина залежно від солечутливості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### Актуальність теми дисертаційного дослідження

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики солечутливості хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) на підставі визначення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину та оптимізації антигіпертензивної терапії з включенням тіазидних діуретиків. Пандемічний характер АГ останніми роками зумовлює активне вивчення механізмів її виникнення. В Україні майже 13 млн хворих на АГ, що становить 30 % дорослого населення. Надмірне споживання кухонної солі є одним з головних чинників розвитку АГ, тоді як солечутливість АГ залежить від ниркової дисфункції, а саме порушення виведення натрію. Генетичним предиктором, що впливає на вміст білків, пов'язаних з транспортом натрію через ниркові каналці є G460T-поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцину (*ADD1*), який займає лідируючі позиції серед досліджуваних поліморфних генів щодо ризику розвитку АГ в різних популяціях світу Авторкою зроблена спроба визначити механізм підвищення артеріального тиску з врахуванням впливу на функцію нирок G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину при застосування у комбінованій терапії тіазидних діуретиків, а саме індапаміду та гідрохлортіазиду. Тому, кожна робота, яка має за мету з'ясування інтимних механізмів розвитку АГ з метою підвищення ефективності її лікування є актуальною та доцільною.

Авторка здійснила комплексний підхід до вивчення одного з генетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії, не тільки визначила солечувствівість, генотипи за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину та добовий профіль артеріального тиску, але і запропонувала у комбінованій терапії пацієнтів з АГ асоційованою з вивченим поліморфізмом застосовувати тiazидні діуретики, що значно покращили антигіпертензивну ефективність останніх не залежно від добового профілю артеріального тиску та визначення солечутливості. Тому можна стверджувати, що дисертація С.А. Єрмоленко є оригінальною авторською роботою, яка актуальна як для теоретичної так і для практичної медицини, оскільки спрямоване на покращення результатів лікування АГ на молекулярно-генетичному рівні.

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

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність.** Робота базується на достатньому клінічному матеріалі: проведено аналіз та узагальнення результатів обстеження 120 хворих на АГ II стадії, середній вік яких складав ( $54,7 \pm 5,92$ ) років. Амбулаторно було обстежено 112 здорових волонтерів. Авторкою для вирішення завдань дослідження були використані сучасні інформативні методи, зокрема: фізикальний огляд, антропометричні, лабораторні (аналіз крові та сечі, ліпідограма), інструментальні

(електрокардіографія, офтальмоскопія, добовий моніторинг артеріального тиску), молекулярно-генетичні дослідження (визначення G460T поліморфізму гена *ADD1* методом полімеразно ланцюгової реакції) та визначення солечутливості за допомогою методики Weinberger M. N.

Вдало побудований дизайн дослідження, достатня кількість досліджуваного матеріалу, статистична обробка з використанням сучасних комп'ютерних програм дозволило здобувачу одержати вірогідні дані, на основі яких авторка сформулювала положення, висновки та практичні рекомендації щодо тактики обстеження. Вивчення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину дає можливість персоніфікувати комбіновану терапію АГ з включенням індапаміду та гідрохлортіазиду. Присутність у генотипі хворого T-алеля за G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину дозволяє з самого початку лікування отримати оптимальну терапевтичну дію без втрати часу на клінічний підбір антигіпертензивного препарату. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, а висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів.

**Наукова новизна представлених результатів проведених здобувачем досліджень.** В дисертаційному дослідженні одержано нові наукові дані.

У роботі вперше встановлено, що у хворих на АГ II стадії частота G і T алелів за G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину становить 0,87 та 0,13, а у практично здорових осіб – 0,93 і 0,07. Розподіл за генотипами GG, GT, TT у хворих на АГ становить 75,8; 21,7; 2,5%, а у здорових осіб – 87,5; 11,6; 0,9 % відповідно, що показує у 2 рази вищу частоту мінорного T-алелю у хворих у порівнянні з практично здоровими особами.

Виявлено, що частота GT та TT генотипу серед «солечутливих» хворих майже у 3 рази більша у порівнянні з «солерезистентними» (19,4% та 6,8% відповідно). G460T-поліморфізм гена *ADD1* підвищує ризик виникнення солечутливості у хворих на АГ, особливо у жінок-носіїв мінорного T-алелю.

Доповнено наукові дані про залежність профілю АТ від генотипів за G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ. Носії мінорного алеля (GT і TT) мали більшу варіабельність АТ, вищий рівень і швидкість ранкового підвищення АТ та індекс часу, ніж гомозиготи за основним алелем (GG), що негативно впливає на перебіг АГ у носіїв T-алелю досліджуваного G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину.

Вперше показано, що у носіїв GT і TT генотипів гіпотензивний ефект був у 2,2 рази більший у порівнянні з носіями генотипу GG ( $\Delta$ САТ-36,6 мм рт. ст та 13,8 мм рт. ст.). Встановлено, що гіпотензивний ефект тіазидних діуретиків залежить від наявності поліморфного T-алеля за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину і не пов'язаний з солечутливістю ( $r=0,243$ ).

Обґрунтована доцільність визначення генотипів за G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -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.

Все вищенаведене переконливо свідчить про новизну виконаного наукового дослідження.

**Теоретичне та практичне значення одержаних результатів дослідження.** Аналіз дисертаційної роботи показав, що дослідження С.А. Єрмоленко суттєво поглиблюють та розширюють існуючі уявлення про особливості лікування хворих з АГ в поєднанні з солечутливістю та G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину. Здобувачкою було удосконалено та впроваджено в клінічну практику спосіб діагностики солечутливості АГ залежно від G460-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину. 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 АТ та солечутливості. Наявність GT та TT генотипів є показом для персоналізованого призначення тіазидних діуретиків у хворих на АГ з різною

солечутливістю для підвищення антигіпертензивного ефекту. Доведена необхідність генетичного скринінгу G460T поліморфного варіанта гена  $\alpha$ -аддуцину у пацієнтів із АГ для виявлення несприятливих генотипів перед застосуванням тiazидних діуретиків.

Проведена оцінка впливу основної терапії із додаванням індапаміду та гідрохлортіазиду на зазначені параметри та отримані позитивні результати. Авторка стверджує, що додаткове до базисної терапії індапаміду ретард 1,5 мг на добу або гідрохлортіазиду 25 мг на добу у хворих на АГ II стадії, що мають GT або TT генотип за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину є доцільним та науково обгрунтованим.

Отже, практична цінність роботи, що розглядається, полягає у розробці методики прогнозування успішності використання комбінованої терапії на основі визначення G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину, 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: 5 статей (зокрема, 1 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у виданні, що індексується базою даних Scopus, 1 стаття у виданні, що індексується наукометричною базою даних Web of Science, 2 статті в англomовному виданні, що індексується базою РІН) та 5 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, зокрема міжнародних. 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.** У рецензованій дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

**Оцінка структури, змісту та форми дисертації.** Представлені до рецензування дисертація та анотація відповідають вимогам щодо оформлення дисертацій, які затверджені 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.

Матеріали дисертації викладені на 163 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», трьох розділів із висвітленням результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 169 бібліографічних джерел (26 – кирилицею, та 143 – латиницею). Мова дисертації – українська. Дисертаційна робота вміщує 47 таблиць та доповнена 13 рисунками.

Анотація викладена українською та англійською мовами відповідає змісту дисертаційної роботи, оформлена згідно з вимогами ДАК України, містить стислий виклад основних положень та найвагоміших результатів дослідження, що впливають на новизну та практичну цінність роботи.

У вступі на 8 сторінках С.А. Єрмоленко аргументовано викладає актуальність та доцільність обраної теми для проведення дослідження,

формулює його мету та завдання, описує методи дослідження, висвітлює наукову новизну та практичне значення роботи, відображає відомості про апробацію роботи, структуру та обсяг дисертації.

Огляд літератури є змістовним, містить широкий аналіз сучасних літературних джерел, детально висвітлює вивчені та не вивчені аспекти проблеми, якій присвячена дисертація. Логічно викладені сучасні літературні дані, що стосуються особливостей перебігу АГ залежно від солечутливості та G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину, обґрунтовується вибір комбінованої терапії цієї групи хворих з включенням тіазидних діуретиків, що свідчить про обізнаність авторки з літературою з даної проблеми та вміння доступно узагальнити й подати матеріал. Літературний огляд містить посилання на відповідні літературні джерела. Авторка висловлює свою думку з приводу обраної теми, текстових запозичень немає.

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.

В третьому розділі наведені результати фізикального огляду, антропометричних, лабораторних, інструментальних і статистичних методів, щодо вивчення клінічних особливостей перебігу АГ. Показано, що пацієнти з АГ II стадії мають залежність показників АТ від солечутливості. Виявлено, що вищі рівні загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, індексу атерогенності та ІМТ у порівнянні з групою контролю. У хворих переважає добовий профіль АТ «non-dippers» (57,5%). ІМТ у «солечутливих» хворих вищий порівняно з «солерезистентними» пацієнтами. У «солечутливих» пацієнтів переважає добовий профіль АТ «non-dippers» (67,7%). Серед «солерезистентних» хворих майже у 2 рази більше «dippers»

порівняно з «солечутливими». Кількість ілюстративного матеріалу достатня для узагальнень та висновків, які представлені автором наприкінці розділу.

Четвертий розділ присвячений детальному вивченню G460T-поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцину залежно від АГ, солечутливості, показників ДМАТ. Наведені в цьому розділі власні результати проведених досліджень дозволили визначити, що вивчений поліморфізм впливає на різні механізми формування АГ пов'язаної із солечутливістю, а також на ризик розвитку АГ. Отримані основні результати досліджень доповнено таблицями, що засвідчують та підтверджують вірогідність і значущість проведених досліджень.

У п'ятому розділі доведено, що успішність АГТ з включенням тіазидних діуретиків не залежить від типу добового профілю АТ та солечутливості, а визначається наявністю у генотипі Т-алелю за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину. Визначення GT та TT генотипу за G460T-поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддуцину у хворих на АГ дозволяє прогнозувати оптимальну терапевтичну дію тіазидних діуретиків та є елементом персоналізованого лікування АГ.

У шостому розділі висвітлює узагальнений аналіз виявлених закономірностей, детально описані особливості кожної з підгруп досліджуваних хворих по ефективності лікування АГ. Проведено аналіз результатів дослідження та їх обговорення згідно даних вітчизняних та закордонних вчених, які вивчали особливості клінічного перебігу АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1*. Наводяться літературні дані про спроби медикаментозної корекції АГ залежно від G460T-поліморфізму гена *ADD1*. Проведено порівняння даних літератури з отриманими особистими даними, висловлюється точка зору автора з цих питань. На підставі отриманих результатів власних досліджень автор формує обґрунтовані висновки, дає чіткі практичні рекомендації. Написання розділу характеризує дисертантку, як сформованого, грамотного науковця.



Висновки дисертаційної роботи є обґрунтованими та достовірними. Водночас висновки достатньо широко висвітлені в наукових публікаціях здобувача.

Дисертація в повній мірі ілюстрована таблицями і рисунками.

Список використаних джерел охоплює 19 сторінок рукопису дисертації. Сформовано у порядку появи посилань у тексті з використанням APA Style, віднесеного до рекомендованого переліку стилів оформлення списку наукових публікацій

Завершують рукопис Додатки до рукопису дисертаційного дослідження. Містять, зокрема, наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (10), які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (5), 14 актів впровадження.

Узагальнюючи вищевикладене можна стверджувати, що дисертація Єрмоленко С.А. можна вважати завершеною науковою роботою яка виконана особисто дисертантом та допомагає вирішити проблеми сучасного лікування АГ.

**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 граматичні та механічні помилки при оформленні дисертації.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі її неприципові недоліки:

1. В тексті дисертації зустрічаються окремі термінологічні неточності, граматичні та технічні помилки, русизми, неваді формулювання речень. Деякі речення потребують стилістичної правки.
2. В огляді літератури зустрічаються застарілі джерела – 1948 р., тощо.
3. У висновках скорочення недоречні, а потрібно повністю розписувати

термінологію.

4. У другому та шостому висновку стилістичні недоліки.

Варто зазначити, що всі зауваження до роботи носять більш дискусійний, ніж принциповий характер, не знижують загального позитивного враження від проведеної роботи та не зменшують її наукову і практичну значущість.

Вважаю за доцільне для дискусії поставити наступні запитання:

1. Чому серед багатьох поліморфізмів, які впливають на АГ ви обрали G460T-поліморфізм гена *ADD1* ?

2. Як правило у комбінованій антигіпертензивній терапії використовували гідрохлортіазид у дозі 12,5 мг на добу. У вашому дослідженні призначали гідрохлортіазид у дозі 25 мг на добу. Чому?

3. Чим відрізняються індапамід та гідрохлортіазид? Чому вирішили досліджувати їх паралельно?

#### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційне дослідження на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» Єрмоленко Світлани Анатоліївни на тему: «Ефективність використання тiazидних діуретиків, асоційована з G460T поліморфізмом гена  $\alpha$ -аддукціна залежно від солечутливості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією» виконана у Сумського державного університету МОН України 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 внутрішньої медицини щодо підвищення ефективності діагностики, лікування та прогнозування перебігу артеріальної гіпертензії в залежності від солечутливості пацієнтів та G460T поліморфізму гена  $\alpha$ -аддукціну. Обґрунтовано доцільність використання в комплексному

лікуванні артеріальної гіпертензії тiazидних діуретиків з урахуванням генотипу.

Актуальність теми, обсяг та високий науково-методичний рівень дослідження, наукова новизна, повнота опублікування результатів дослідження, оригінальність текстових даних (відсутність порушення академічної доброчесності), а також теоретичне і практичне значення отриманих результатів, впровадження їх в практику, дають можливість зробити висновок, що дисертація відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених Міністерством освіти та науки України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та положенню про 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 12.01.2022, та її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 - Медицина (галузь знань 22- Охорона здоров'я).

## РЕЦЕНЗЕНТ

Професор кафедри сімейної медицини  
з курсом дерматовенерології  
навчально-наукового медичного інституту  
Сумського державного університету МОН  
України, доктор медичних наук, професор



Надія ДЕМІХОВА

