

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора, головного наукового співробітника
відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут
геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України Жарінової Вікторії
Юрївни

на дисертаційну роботу Лобач Лідії Євгенівни

на тему «КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕРЕБІГУ
ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОСТІНФАРКТНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ У
ХВОРИХ ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОН СИНТЕТАЗИ
CYP11B2»,

подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.11 – Кардіологія

Актуальність теми. Всупереч результатам, що були досягнуті в області дослідження патогенезу, клініки та лікування, ішемічна хвороба (ІХС) залишається однією з основних причин смертності серед населення. Внаслідок цього важливим питанням є дослідження ролі генетичної детермінанти в етіології, патогенезі, особливостей перебігу та лікування ІХС. Приділяється велика увага виділенню генетичних факторів ризику різних серцево-судинних захворювань (ССЗ). В пацієнтів після інфаркту міокарда (ІМ) нейрогормональна активація має великий вплив на процес ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), зміну міокардіальної функції. Згідно з дослідженнями, було виявлено підвищення рівню альдостерону в деяких пацієнтів, яке супроводжувалось ремоделюванням ЛШ та мало значення для віддалених прогнозів. Було доведено, що підвищення рівню альдостерону в деяких пацієнтів після гострого ІМ було пов'язано з певним поліморфізмом гену альдостерон синтетази. Однак дані, щодо впливу поліморфізму гену

альдостерон синтетази на міокардіальну функцію в пацієнтів з ІХС, постінфарктним кардіосклерозом (ПК) недостатні та суперечливі.

Згідно з даними великого мета-аналізу варіант CYP11B2-344C/T був асоційований з більшою частотою ішемічних інсультів, ніж гомозиготні варіанти (TT варіант був більш асоційований з ішемічним інсультом, в порівнянні з CC). За даними іншого великого мета-аналізу варіант CYP11B2-344C/T був асоційований з більшою частотою розвитку несімейної фібриляції передсердь (ФП) в пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ). Таким чином, на даний момент в літературі практично відсутні дані, щодо оцінки впливу поліморфізму гену альдостерон синтетази на міокардіальну функцію в пацієнтів з ІХС, ПК, стратифікації кардіоваскулярного ризику (КВР) в таких пацієнтів в залежності від варіанту поліморфізму, можливої індивідуальної корекції лікування.

Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Лобач Л.С. виконувалася в рамках наукової тематики кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика «Запобігання надсмертності хворих високого кардіоваскулярного ризику шляхом модифікації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань в Україні», № державної реєстрації РК0116U007635, термін виконання 2016-2021 роки. Автор була відповідальним виконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Ступень обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Високий рівень обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність забезпечені професійним вирішенням автором низки наукових завдань, що сприяло реалізації поставленої мети дослідження, та адекватністю структурно-логічної схеми дослідження визначеній меті: кожен наступний розділ чи підрозділ органічно пов'язаний з попереднім і доповнює його; використанням широкої джерельної бази за темою дисертації та достатнім масивом аналітичних даних Наукові положення, висновки й рекомендації, сформульовані в дисертації, відповідають вимогам до такого виду досліджень.

Дисертаційна робота базується на достатній кількості досліджень з використанням комплексу сучасних методів, який включав клінічне спостереження за перебігом захворювання у 278 пацієнтів високого ССР, ІХС без ІМ в анамнезі, пацієнтів з ІХС, ПМК протягом 12 місяців, проведення генетичного дослідження для визначення поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2), ЕхоКГ з використанням тканинного доплеру, спостереження протягом 12 місяців за пацієнтами з ІХС, ПМК, статистичні методи дослідження. Наукові положення дисертації є логічним наслідком проведених досліджень, а сформульовані висновки та рекомендації відповідають науковим даним роботи.

Результати дисертаційної роботи можна вважати вагомим внеском в уявлення та знання про серцево-судинний континуум та сучасні методи діагностики, що є перспективними щодо практичного застосування в рутинній клінічній практиці. Висновки дисертації повністю відображають її основні положення, що були сформульовані в меті та задачах роботи.

Стиль і мова дисертації. Дисертація написана українською літературною мовою, методично грамотно, витримана орфографічна та стилістично.

Мета та завдання роботи спрямовані на покращення прогнозу та перебігу ішемічної хвороби серця у хворих із поліморфізмом гена альдостерон синтетази (СYP11B2).

Для досягнення поставленої в дисертаційній роботі мети передбачалось вирішити такі **завдання**:

1. Проаналізувати клінічний перебіг захворювання ІХС, ПМК у хворих із поліморфізмом гена альдостерон синтетази (СYP11B2).
2. Дослідити особливості структурних показників ЛШ та поліморфізм гена альдостерон синтетази (СYP11B2) в пацієнтів з ІХС, ПМК.
3. Провести аналіз особливостей міокардіальної функції ЛШ у пацієнтів із ІХС та поліморфізмом гена альдостерон синтетази (СYP11B2).
4. Встановити ризик розвитку ІМ у пацієнтів із поліморфізмом гена альдостерон синтетази (СYP11B2).

5. Дослідити фактори кардіоваскулярного ризику (КВР) та поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11B2).

6. Оцінити прогностичне значення наслідування гена альдостерон синтетази (CYP11B2) в пацієнтів з ІХС, ПШК.

Наукова новизна отриманих результатів визначається тим, що дисертантом вперше: проаналізовано клінічний перебіг захворювання ІХС, ПШК у пацієнтів із поліморфізмом гена альдостерон синтетази; досліджено особливості структурних показників ЛШ та поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11B2) у пацієнтів з ІХС, ПШК; проведено аналіз особливостей міокардіальної функції ЛШ та поліморфізму гена альдостерон синтетази в пацієнтів з ІХС, ПШК; оцінено ризик розвитку ІМ у групі хворих на ІХС, ПШК із поліморфізмом гена альдостерон синтетази; досліджено фактори у пацієнтів із поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2); проаналізовано прогностичне значення поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) у пацієнтів з ІХС ПШК.

Теоретичне та практичне значення дослідження. Отримані результати підтверджують вирішення актуальної сучасної кардіологічної проблеми, поставленої у дисертаційній роботі. Результати дослідження були втілені в роботу кардіологічного відділення Дніпропетровської та Івано-Франківської обласної лікарні, Київської міської клінічної лікарні №4, Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України. Основні положення роботи використані у педагогічному процесі кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Беззаперечне практичне значення полягає в можливості індивідуалізації серцево-судинного ризику в пацієнтів з ІХС, ПШК в залежності від генотипу гену альдостерон синтетази (CYP11B2); клінічного перебігу захворювання та прогнозу в пацієнтів з ІХС, ПШК з поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2).

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. Основні теоретичні положення та

практичні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на конференціях і форумах: XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2017), 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Мілан, 2015), на XV Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2014). За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, у тому числі, 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 2 у наукометричних виданнях), 3 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 3 патенти на корисну модель.

Оцінювання змісту дисертації. Дисертаційна робота побудована відповідно до нових вимог до оформлення дисертаційних робіт, методологічно робота спланована вірно, наукові положення та висновки базуються на достатній кількості клінічного матеріалу.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, викладено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів та особистий внесок здобувача. Надано відомості про апробацію отриманих результатів та структуру дисертації.

Перший розділ дисертації розкриває проблематику генетичних досліджень відповідно до теми дисертації, розкриває клініко-функціональні характеристики обстежених пацієнтів.

Розділи 2-6 містять детальну інформацію про результати дослідження, добре ілюстровані таблицями та рисунками. Отримані дані статистично оброблені та дають об'єктивне уявлення про характер виявлених змін і закономірностей. Відповідно до встановленої мети, Лобач Л. Є. визначила клініко-гемодинамічні особливості перебігу ІХС, ПШК та поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11B2). Дисертант довів, що пацієнти групи ІХС, ПШК з ТТ та ТС генотипами мали віщі градації стенокардії напруги. Крім того, при аналізі показників міокардіальної функції ЛШ у досліджуваної групи хворих з поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2) за рецесивною моделлю успадкування (ТТ+ТС проти СС), генотипи ТТ+ТС були пов'язані з

важчими формами порушення діастолічної функції ЛШ (псевдонормалізація, рестрикція).

Провівши аналіз за рецесивною моделлю успадкування, дисертант Лобач Л. Є. вперше продемонструвала, що пацієнти з СС генотипом мали найменший ризик розвитку ІМ у порівнянні з особами з поліморфізмом ТТ+ТС порівнюючи даних пацієнтів з ІХС, ПМК та осіб контрольної групи. Особливої уваги заслуговує оцінка прогностичного значення наслідування гена альдостерон синтетази в обстежуваних пацієнтів. В роботі вперше доведено, що генотип ТТ+ТС продемонстрував гіршу прогностичну значущість проти СС генотипу при аналізі усіх кінцевих точок з використанням статистичних критеріїв Мантел-Кокса, Бреслоу, Тарон-Уера.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» проведений аналіз отриманих даних у порівнянні з результатами схожих світових досліджень.

Кожен розділ дисертації Лобач Л.Є. завершується висновками, що стисло висвітлюють основні положення. У розділах власних досліджень представленої наукової праці не міститься даних, отриманих у кандидатській дисертації здобувача.

Висновки дисертації повністю відображають проведений комплекс досліджень і відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації представлені лаконічно та зрозуміло. Для повноти сприйняття дисертації у додатках наведено допоміжні матеріали.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Принципових зауважень до роботи немає. Слід вказати на поодинокі технічні помилки, які не знижують загального позитивного враження від дисертаційного дослідження та його науково-практичного значення.

Разом з тим в плані наукової дискусії бажано отримати відповіді автора на наступні запитання:

1). Якими, на Вашу думку, є механізми впливу поліморфізму гена альдостерон синтетази на міокардіальну функцію ЛШ у пацієнтів з ІХС, ПІК?

2). Який на Вашу думку механізм розвитку морфологічних особливостей ЛШ у хворих на ІХС, ПІК з поліморфізмом гена альдостерон синтетази?

3). Враховуючи отримані Вами дані, як Ви вважаєте, чи можна покращити порогноз пацієнтів шляхом призначення антагоністів рецепторів альдостерону з урахуванням поліморфізму гена альдостерон синтетази?

Висновок: дисертаційна робота Лобач Лідії Євгенівни на тему «Клініко-гемодинамічні особливості перебігу ішемічної хвороби серця, постінфарктого кардіосклерозу у хворих із поліморфізмом гена альдостерон синтетази CYP11B2» представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому міститься вирішення актуальної науково-практичного завдання кардіології – клініко-гемодинамічне та прогностичне значення наслідування поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) у пацієнтів з ІХС, ПІК.

Враховуючи актуальність, новизну та практичне значення, вірогідність результатів та висновків, повноту висвітлення матеріалів роботи у наукових виданнях, слід вважати, що дисертаційна робота Лобач Л. Є. відповідає вимогам пп. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 із змінами, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата наук за спеціальністю 14.01.11 – Кардіологія.

Офіційний опонент:

головний науковий співробітник
відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів
ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України»
доктор медичних наук, професор



Жарінова В. Ю.