

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента**

доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, завідувача відділу клінічної фармакології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Кожухова Сергія Миколайовича на дисертаційну роботу Лобач Лідії Євгенівни на тему: «Клініко-гемодинамічні особливості перебігу 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.** Дослідження ролі генетичної детермінанти є дуже важливим та актуальним питанням на сьогодні, оскільки не зважаючи на досягнуті результати в області дослідження патогенезу, клініки та лікування, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з основних причин смертності серед населення. Приділяється велика увага виділенню генетичних факторів ризику різних серцево-судинних захворювань (ССЗ). Згідно з дослідженнями, було виявлено підвищення рівню альдостерону в деяких пацієнтів, яке супроводжувалось патологічним 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 гена альдостерон синтетази. Як відомо, альдостерон може впливати на запалення судинної стінки, розвиток ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судин, що може підвищувати ризик інсульту шляхом ініціації розвитку атеросклерозу та прогресування церебросудинного ушкодження. Аналогічні дослідження щодо розвитку ІХС, в основі патогенезу якої також ендотеліальна дисфункція та ремоделювання судин, не проводилися. Однак дані, щодо впливу поліморфізму гена альдостерон синтетази на міокардіальну функцію в пацієнтів з ІХС, постінфарктним кардіосклерозом (ПСК) недостатні та суперечливі. Актуальність дослідження обумовлена відсутністю комплексного оцінювання перебігу ІХС, ПСК, морфофункціональної характеристики ЛШ, ризику розвитку ІМ, у пацієнтів із поліморфізмом гена альдостерон синтетази

**Зв'язок теми дисертації з державними або галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота Лобач Л.Є. 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 співвиконавцем та відповідальним виконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

**Ступень обгрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** 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, ПШК протягом 12 місяців, проведення генетичного дослідження для визначення поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2), ЕхоКГ з використанням тканинного доплеру, спостереження протягом 12 місяців за пацієнтами з ІХС, ПШК, статистичні методи дослідження. Наукові положення дисертації є логічним наслідком проведених досліджень, а сформульовані висновки та рекомендації відповідають науковим даним роботи.

Високий рівень обгрунтованості 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.

Висновки й практичні рекомендації в роботі представляються логічними та такими, що чітко відображують основні результати роботи зі значним

теоретичним та практичним значенням

### **Стиль та 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 (CYP11B2).

**Завдання** для досягнення поставленої в дисертаційній роботі мети були такі:

1. Проаналізувати клінічний перебіг захворювання ІХС, ПІК у хворих із поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2).
2. Дослідити особливості структурних показників ЛШ та поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11B2) в пацієнтів з ІХС, ПІК.
3. Провести аналіз особливостей міокардіальної функції ЛШ у пацієнтів із ІХС та поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2).
4. Встановити ризик розвитку ІМ у пацієнтів із поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2).
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, ПІК.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

визначається тим, що дисертантом вперше: було проаналізовано клінічний перебіг захворювання в пацієнтів з ІХС, ПІК, пацієнти з ТТ та ТС генотипами мали вищі градації стенокардії напруги; при дослідженні структурних показників ЛШ у хворих на ІХС, ПІК з поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2) найменший ІММ ЛШ виявлено в підгрупі ТС варіанта поліморфізму у порівнянні з показниками підгрупи ТТ варіанта; при аналізі показників міокардіальної функції у хворих на ІХС, ПІК з поліморфізмом гена альдостерон синтетази (CYP11B2) за рецесивною моделлю успадкування



(TT+TC проти CC), генотипи TT+TC були пов'язані з більш важкими формами порушення діастолічної функції ЛШ (псевдонормалізація, рестрикція ( $P < 0,0001$ ); встановлено ризик розвитку ІМ в пацієнтів з ІХС, ПІК з поліморфізмом альдостерон синтетази; було оцінено прогностичне значення наслідування гена альдостерон синтетази в пацієнтів з ІХС, ПІК, виявлено розходження кривих Каплана-Мейєра.

**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, ПІК в залежності від генотипу гену альдостерон синтетази (CYP11B2); клінічного перебігу захворювання та прогнозу в пацієнтів з ІХС, ПІК 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.

Перший розділ являє собою послідовний аргументований аналіз наявних літературних даних із досліджуваної проблеми генетичних досліджень та наведена докладна клініко-функціональна характеристика обстежених пацієнтів, відповідно меті та завданням дослідження.

Розділи 2-6 містять повний та послідовний опис отриманих результатів, ілюстровані таблицями та рисунками. Отримані дані статистичне оброблені та дають об'єктивне уявлення про характер виявлених змін і закономірностей. У **другому розділі** дисертаційної роботи представлено аналіз морфологічних характеристик ЛШ та поліморфізму гена альдостерон синтетази. У підгрупі СС генотипу в порівнянні з ТТ виявлено вірогідно менші ІММ, ІКДР, ІКСР, КДІ, КСІ при більшій ВТС ЛШ. **Третій розділ** дисертаційної роботи присвячено вивченню показників міокардіальної функції ЛШ у хворих на ІХС, ПІК із поліморфізмом гена альдостерон синтетази. В пацієнтів з ТТ+ТС генотипами частіше зустрічались несприятливі форми порушення діастолічної функції ЛШ (псевдонормалізація, рестрикція) у порівнянні з даними СС-монозигот ( $P < 0,01$ ). **В четвертому розділі надано** аналіз наслідування поліморфізму -344С/Т гена СYP11B2 у групах пацієнтів за різними моделями успадкування: кодомінантною, домінантною, рецесивною, наддомінантною та адитивною. Встановлена статистично значуща різниця щодо розподілу СС варіанту поліморфізму -344С/Т гена альдостеронсинтази (СYP11B2) у групах пацієнтів



з ІХС, ПШК та пацієнтів з ІХС без ІМ в анамнезі ( $ВШ=0,4(0,18 - 0,86)$ ,  $P=0,02$ ,  $AIC=17,23$ ). У п'ятому розділі дисертаційної роботи надано результати дослідження факторів КВР та поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2). Рівень загального холестерину в групі пацієнтів з ІХС, ПШК був вірогідно вищий у пацієнтів із СС-монозиготами ( $5,8\pm 1,08$  ммоль/л), у порівнянні з гетерозиготами ТС ( $4,87\pm 1,3$  ммоль/л,  $p=0,02$ ). В шостому розділі представлено аналіз прогностичного значення наслідування поліморфізму гена альдостерон синтетази (CYP11B2) в пацієнтів з ІХС, ПШК. Генотип ТТ+ТС продемонстрував гіршу прогностичну значущість проти СС генотипу при аналізі усіх кінцевих точок із використанням статистичних критеріїв МантелКокса, Бреслоу, Тарон-Уера ( $p=0,01$ ,  $p=0,04$ ,  $p=0,02$  відповідно). 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. Висновки дисертації відповідають поставленим завданням, логічно витікають з даних власних досліджень здобувача та обґрунтовані у тексті дисертації. Практичні рекомендації мають чітку практичну спрямованість, базуються на результатах власних досліджень. Зміст автореферату повністю ідентичний основним положенням дисертації та оформлений відповідно до вимог, що існують.

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

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи не має. Але є декілька недоліків, на які необхідно звернути увагу:

1. Частина табличних даних краще було б викласти у рисунках, що зробило б викладення результатів дослідження більш наочним.
2. Текст дисертаційної роботи містить багато умовних скорочень, частини з яких можна було уникнути.
3. Зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та неузгодженості.



Зазначені зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Питання, що необхідно обговорити у вигляді дискусії:

1. У чому полягає новизна отриманих даних щодо прогнозування перебігу захворювання в пацієнтів з ІХС, ПМК?

2. У Вашій роботі при аналізі даних міокардіальної функції ЛШ в більшому ступені приділяється увага оцінці діастолічної функції ЛШ, чим це обумовлено?

3. Чи залишились питання після завершення роботи, які потребують подальшого вивчення?

**Висновок:** дисертаційна робота Лобач Лідії Євгенівни на тему «Клініко-гемодинамічні особливості перебігу ішемічної хвороби серця, постінфарктого кардіосклерозу у хворих із поліморфізмом гена альдостерон синтетази СYP11B2» представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеним, самостійним дослідженням, в якому вирішується актуальне науково-практичне завдання кардіології - клініко-гемодинамічне та прогностичне значення наслідування поліморфізму гена альдостерон синтетази (СYP11B2) у пацієнтів з ІХС, ПМК. Робота має важливе теоретичне і практичне значення, виконана на високому науковому рівні. Дисертаційна робота Л. Є. Лобач за актуальністю, методологічним рівнем, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, практичною значущістю отриманих результатів та повнотою їх представлення в опублікованих працях, цілком відповідає вимогам пп. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року за № 567 зі змінами, що пред'являються до кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - Кардіологія.

#### **Офіційний опонент:**

старший науковий співробітник,  
завідувач відділу клінічної фармакології  
ДУ «Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска»  
Національної академії медичних наук України,  
доктор медичних наук



Кожухов С. М.