

## ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри терапії і геріатрії. Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України Приходько Вікторії Юріївни на дисертаційну роботу Багрій Віти Володимирівни «Неускладнена гіпертонічна хвороба у жінок, клініко-діагностичне значення поліморфізму гена *Ppar-γ* та плазмової концентрації судинорухових пептидів» представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія

**Актуальність теми.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) є найбільш пошиrenoю патологією у світі і в Україні. Навіть враховуючи успіхи сучасної фармакології у розробці антигіпертензивних ліків, медичній спільноті не вдається зменшити захворюваність на ГХ. Це багато в чому зумовлено спадковими схильностями до розвитку АГ, які реалізуються на тлі дії факторів зовнішнього середовища. Останні, як відомо, вносять до 20% у розвиток патології, тоді як спадковість зумовлює до 36% (A.Natekar et al., 2014). Безумовно, неможливо чітко виділити декілька генів, поліморфізм яких зумовлює підвищення АТ. АГ є мультигенною патологією, і велике значення має не тільки спадкова схильність суто до порушення регуляції АТ, а і схильність до факторів метаболічного ризику (ожиріння, порушення вуглеводного обміну, дисліпідемія), тип реагування ЦНС на стрес та ін.

Таким чином, досліджуючи генетичну схильність до ГХ, слід звертати увагу і на залежність від поліморфізму певних генів-кандидатів порушень ліпідного і вуглеводного обміну. Одним з таких генів є ген *PPAR-гамма*, досліженню ролі поліморфізму якого і присвячен робота Багрій В.В.

Вважаю, що дисертаційна робота Багрій В.В. присвячена покращенню діагностики важкості та удосконаленню прогнозування перебігу ГХ у жінок в менопаузі на підставі аналізу поліморфізму гену *PPAR-гамма* та плазмової концентрації С-НУП та ендотеліну-1, є безумовно актуальнюю.

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

Дисертація виконана в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Використання генетичних та нейрогуморальних чинників для прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань», № держреєстрації 0111U010415. Дисертант є співвиконавцем цієї роботи.

### ***Наукова новизна отриманих даних.***

Автором вперше було виявлено, що наявність алелю Ala в генотипі ППАР- $\gamma$  в мешканок Вінницької області є одним зі спадкових чинників, що асоціюється з захворюваністю на ГХ та її прогресуванням. За допомогою математичного моделювання було з'ясовано, що ризик розвитку ГХ у носіїв алелю Ala в 1,76 раза вищий, ніж у носіїв генотипу Pro/Pro, а ризик прогресування ГХ у другу стадію у носіїв алелю Ala в 1,33 раза вищий, ніж у носіїв генотипу Pro/Pro. Таким чином, автором встановлені певні генетичні особливості по ППАР-гамма, які асоціюються з розвитком і можливим гіршим прогнозом АГ.

Відносно особливостей регуляції АТ у жінок в період менопаузи встановлено, що при успадкуванні генотипу Pro/Pro значення плазмової концентрації С-НУП достовірно менші, ніж в носіїв алелю Ala. Цей факт ще потребує досконалого вивчення, але, на нашу думку, може відображувати напруження механізмів регуляції АТ при носійстві алелю Ala. Останнє також пов'язане із гіршими показниками ліпідограми (більш високими рівнями проатерогенних ліпопротеїдів).

В той же час з'ясовано, що носійство генотипу Pro/Pro гена ППАР- $\gamma$  асоціюється з більшим індексом маси міокарда лівого шлуночка.

### ***Практичне значення одержаних результатів.***

Автором запропоновані рекомендації для планування заходів первинної профілактики ГХ і прогнозування розвитку ГХ у жінок на основі визначення

генотипу ППАР- $\gamma$  та рівня плазмової концентрації СНП. Так, визначення алелю Ala ППАР-гамма у жінок відносить їх у групу ризику по розвитку і прогресуванню ГХ і вимагає більш жорстких профілактичних заходів (в тому числі, контроль ліпідограми, контроль маси тіла, режим фізичних тренувань).

За результатами дослідження був зроблений Деклараційний патент України на корисну модель № u201200670 (2012 рік).

Отже, робота Багрій В.В. згідно аналізу наукової новизни і практичного значення може бути визнана актуальною і може бути використана в наукових дробках та роботі медичних закладів.

*Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.* Робота побудована на достатній кількості спостережень. Було обстежено 181 жінок у постменопаузі віком від 45 до 65 років, мешканок міста Вінниці та Вінницької області: 80 жінок увійшли в контрольну групу, 51 жінка - в групу хворих на ГХ 1 стадії, 50 жінок – в групу хворих на ГХ 2 стадії. Критеріями виключення із дослідження були: симптоматичний характер АГ, хронічні обструктивні захворювання легень, захворювання нирок та печінки з порушенням функції та наявність симptomів недостатності кровообігу вище I ФК. Всі обстежені мали збережену скоротливу здатність міокарда.

Застосовувалися сучасні методи дослідження, які включали загальноклінічне обстеження хворих та практично здорових осіб, біохімічні методи дослідження крові для визначення ліпідного спектра крові та глюкози, метод імуноферментного аналізу для визначення рівня С-НУП та ЕТ-1 у плазмі крові, полімеразна ланцюгова реакція для встановлення генотипів генів ППАР- $\gamma$ , добовий моніторинг АТ, ультразвукове дослідження серця з доплерехокардіографією для визначення структурно-функціональних параметрів серця.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм StatSoft "Statistica" v. 6.0.

Отже методичний рівень є сучасним і високим, кількість пацієнтів в обстеженні адекватною меті і задачам, що дозволило сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і практичні рекомендації, які є обґрунтованими і достовірними.

**Оцінка змісту дисертації та її завершеності.** Дисертаційна робота та автореферат за обсягом і структурою відповідають Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, викладені українською мовою.

За обсягом повний текст дисертації складає 141 сторінку, робота ілюстрована 26 таблицями, 9 рисунками. Робота побудована за класичною схемою - вступ, огляд літератури, глава клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, результатів власних досліджень в 2 розділах, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел, який містить 201 джерело (92 кирилицею та 109 латиницею).

#### ***Аналіз розділів дисертації, їх наукова новизна та практичне значення.***

Робота розпочинається зі вступу, в якому представлені актуальність вибраного наукового спрямування, доведений зв'язок з науковими програмами, планами, темами, мета і задачі проведеного дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, висвітлено особистий внесок здобувача, наведені етапи апробації проведеної роботи з вказівкою на наукові форуми, де оприлюднені власні результати, кількість публікацій.

Огляд літератури базується на достатній кількості проаналізованих робіт і присвячений аналізу ролі ППАР-гамма у розвитку серцево-судинної патології, а також значенню системи натрійуретичних пептидів і ендотеліальних вазоконстрикторів.

В розділі 2 представлена клінічна характеристика обстежених хворих на ГХ та контрольної групи, описано дизайн дослідження, критерії

включення та виключення з дослідження, надана клінічна характеристика обстежених пацієнтів, надані ретельні характеристики використаних методів.

В третьому розділі власних результатів представлені особливості розподілу генотипів ППАР-гамма та концентрації С-НУП у практично здорових жінок в менопаузі. Серед здорових жінок переважає алель Pro. Рівень ендотеліну-1 та С-НУП у здорових жінок не залежить від поліморфізму ППАР-гамма. Але все ж таки виявлено, що у здорових жінок алель Ala асоціюється із більшими показниками холестерину і глюкози крові.

Четвертий розділ присвячений аналізу генотипів ППАР-гамма та рівнів С-НУП у хворих на ГХ різної важкості. Показано, що наявність алелю Ala частіше асоціюється із розвитком АГ, а також з більш помітними негативними зсувами ліпідного спектру, більш високим рівнем глюкози крові. Тому вірогідно, що при успадкуванні алелю Ala у жінок порід із схильністю до підвищення АТ є схильність до біль швидкого розвитку атеросклеротичного ураження судин і можливого розвитку ЦД 2 типу, що суттєво погіршує прогноз ГХ. У жінок з АГ рівень С-НУП був достовірно більшим, ніж у здорових. А при ГХ 1 стадії рівень С-НУП більший при наявності алелю Ala, тоді як при ГХ 2 стадії не відрізняється при різних генотипах. В той же час автором показано, що носійство генотипу Pro/Pro хворими з АГ асоціюється із більшим індексом ММ ЛШ.

В розділі „Аналіз та узагальнення результатів дослідження” проведено підсумок отриманих результатів дослідження в співставленні з літературними даними.

Висновки і практичні рекомендації побудовані на одержаних дисертантом даних, є обґрунтованими, науково виваженими, цілком відповідають меті дослідження. Єдиним зауваженням до відповідності висновків завданням дослідження є те, що у завданні 1 вказано «Проаналізувати співвідношення частот різних генотипів пероксисом

проліфератор – активуючих receptorів типу  $\gamma$  та, відповідно, генотипів receptorів ангіотензину II 1-го типу», а у висновках не дана інформація по співвідношенню різних генотипів PPAR-гамма і receptorів АІІ, хоча в тексті дисертації ця інформація є.

Загалом, дисертація є завершеною самостійною роботою, зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

**Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них: 5 статей у наукових фахових виданнях України, опубліковано 2 тез у матеріалах конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

**Недоліки, зауваження і побажання.** Під час рецензування дисертаційного дослідження визначені окремі огріхи та уточнення – в тому числі окремі стилістичні помилки, орфографічні помилки, які не впливають на суть і інформативність представленої дисертаційної роботи.

Бажано було відобразити у висновку завдання про аналіз співвідношення різних генотипів receptorів АІІ 1-го типу і PPAR-гамма.

#### **До дисертанта виникли запитання:**

1. Чому Ви взяли за критерій С-НУП, а не В-НУП, якій є доведеним маркером серцевої недостатності? Які діагностичні переваги має С-НУП з точки зору оцінки прогнозу АГ?
2. Який генотип краще для хворої на ГХ - Ala чи Pro/Pro? Адже при останньому гірше показники структурно-функціонального стану серця і може бути більше ризик розвитку серцевої недостатності.

**Висновок.** Дисертаційна робота Багрій Віти Володимирівни «Неускладнена гіпертонічна хвороба у жінок, клініко-діагностичне значення поліморфізму гена PPAR- $\gamma$  та плазмової концентрації судинорухових пептидів», виконана в Вінницькому національному медичному університеті імені М.І Пирогова МОЗ України і подана до захисту в спеціалізовану раду Д 20.601.01 при ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ

України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є закінченим науковим дослідженням з новими науковими даними та вирішує актуальну задачу сучасної кардіології – покращення діагностики важкості та удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби у жінок в постменопаузальному віці шляхом визначення поліморфізму гену ППАР-гамма, вінів С-НУП і ендотеліну-1.

Таким чином, за методичним рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю й обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих роботах, дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та відповідає спеціальності «кардіологія – 14.01.11», а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук.

Доктор медичних наук, професор кафедри терапії і геріатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

