

## РЕЦЕНЗІЯ

Завідувачки кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професорки **ІЛАЩУК Тетяни Олександрівни** на дисертаційну роботу здобувача наукового ступеня «доктор філософії» **ВОРОНЮК Ксенії Олександрівни**, на тему «Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.074 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету № 04/Д від 26.01.2024 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 7 від 28.12.2023 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 ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Артеріальна гіпертензія належить до основних модифікованих чинників ризику серцево-судинних захворювань та є однією з першочергових задач ВООЗ із профілактики неінфекційних захворювань. Згідно статистичних даних в Україні зареєстровано понад 13 млн осіб хворих на артеріальну гіпертензію, з них систематично отримують лікування лише 14%, приймають лікарські препарати періодично 35%. Щорічно дане захворювання діагностують у близько 1 млн українців.

Міокард лівого шлуночка є основною ціллю для ураження кінцевих органів при артеріальній гіпертензії. Геометричні зміни лівого шлуночка є не лише показником неконтрольованої або недостатньо контрольованої гіпертензії, але й основними незалежними факторами ризику для захворювань серця, смертності від серцево-судинних захворювань, загальної смертності та неврологічних захворювань.

Окрім того дані Framingham Heart Study, до якого було залучено біля 1 млн учасників продемонструвало, що чіткі електрокардіографічні критерії ГЛШ пов'язані з 8-кратним збільшенням серцево-судинної смертності та 6-кратним збільшенням смертності від ішемічної хвороби серця.

Враховуючи вищезазначене, важливим стає питання патогенетичних особливостей розвитку ГЛШ за есенційної артеріальної гіпертензії, формування

певних геометричних моделей міокарда ЛШ, враховуючи ліпідний, мінеральний обмін та молекулярно-генетичні предикти, що стане підставою для розробки практичних рекомендацій для закладів охорони здоров'я з ранньої діагностики, прогнозування та профілактики ураження даного «органу-мішені» за гіпертензії.

## **ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

Дисертаційна робота Воронюк К.О. є завершеною науковою працею, яка виконана на високому науковому рівні та базується на достатній кількості клінічних спостережень. 160 осіб було обстежено для досягнення поставленої мети та завдань дослідження: 100 пацієнтів з ЕАГ 2 стадії, 1-3 ступенів елевації тиску та 60 здорових осіб, які склали групу контролю; також були використані сучасні інформативні методи дослідження, багаторівневу статистику, із залученням до аналізу великого масиву літературних першоджерел (загалом 284, з яких 19 – кирилицею та 265 латиницею).

Авторкою опубліковано 5 статей, з яких 3 – у фахових виданнях України та 2 (з яких 1 одноосібна) – у виданнях, включених у науково-метричну базу цитувань Scopus, а також 10 тез у матеріалах вітчизняних і зарубіжних з'їздів та конгресів, з яких 5 – у Journal of Hypertension, який відноситься до 1-го квартилю (Q1) за класифікацією SCImago Journal and Country Rank та індексується у науково-метричних базах Scopus та Web of Science Core Collection. Загалом сукупність та зміст усіх публікацій повною мірою відображає викладені в дисертації основні положення та результати дослідження.

## **НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ**

Наукова новизна полягає у поглибленні розуміння щодо факторів ризику розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, за різних предикторів, зокрема, генетично-молекулярних, гормональних, метаболічних. Отримані результати дослідження авторки засвідчують, що розвиток ГЛШ у хворих на ЕАГ асоціює із по-

ліморфізмом генів AGT (rs4762, 521C>T) та GNB3 (rs5443, 825C>T), транскрипційна активність яких реалізується через експресію на рівні транскриптому, метаболому, епігеномних структур і білкових молекул залучених у механізмах діяльності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через широкий спектр гемодинамічних, гормональних, вазоактивних, метаболічних, нейрогуморальних ланок.

Авторкою була встановлена залежність змін клінічно-антропометричних і метаболічно-гормональних параметрів та показників мінерального обміну (іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  від геометричних моделей міокарда ЛШ та поліморфізму аналізованих генів. Було доведено, що формування ексцентричної моделі ГЛШ асоціює з вищим рівнем АТ, ніж за концентричної ГЛШ (КГ ЛШ), більшим ІМТ та окружністю талії у жінок, нижчим рівнем іонізованого  $\text{Ca}^{2+}$  крові із компенсаторно вищою концентрацією ПТГ.

Також виокремлено, що перебіг ЕАГ із ЕГ ЛШ характеризується частішими ЕКГ-ознаками змін серцевого ритму і провідності, скаргами на головний біль і порушення сну та ознаками депресії та більшою кількістю осіб із високим і дуже високим ризиком фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE. Дані дослідження дисертантки вказують на те, що показники ліпідного профілю, не визначають розвиток певного виду геометричної моделі ГЛШ.

Отримані результати дисертаційного дослідження викладено в опублікованих працях.

### **НАУКОВА ОБГРУНТОВАНІСТЬ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ**

Дисертаційна робота належить до праць, що виконані на високому науковому рівні та ґрунтується на комплексному обстеженні всіх учасників даного дослідження. 110 пацієнтів були розподілені на групи відповідно геометричних моделей гіпертрофованого міокарда, поліморфних варіантів досліджуваних генів, тяжкості ЕАГ, рівнів вітаміну D, паратгормону, іонізованого Ca, ІМТ та статі.

Згідно чинного наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 року, рекомендацій Європейських товариств кардіології та гіпертензії (European Society of Cardiology and European Society of Hypertension – ESC/ESH) 2018 року та Національного інституту з питань охорони здоров'я та догляду (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) 2019 року авторка верифікувала клінічний діагноз ЕАГ та ГЛШ згідно PenConvention. Використання сучасних клінічних, біохімічних, ензиматичних, потенціометричних, імунохемілюесцентних, генетичних, інструментальних, епідеміологічних та статистичних методів дослідження дало змогу дисертантці у повному обсязі дослідити всі поставлені нею завдання дослідження. Весь фактаж статистично опрацьованих даних авторка навила у 60 таблицях і 42 рисунках із повним їх наступним аналізом та інтерпретацією.

Дослідження проведено на високому методичному та технічному рівні. Даних, які б свідчили про невірогідність отриманих результатів у ході аналізу дисертаційної роботи не встановлено.

### **РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ, ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ**

Аналіз сучасних наукових джерел було проведено на високому науковому рівні, що дозволило чітко та лаконічно сформулювати мету та завдання дослідження. В ході виконання дисертаційного дослідження дисертантка самостійно виконала інформаційно-літературний пошук, пошук винаходів і патентів. Сформулювала основні завдання роботи, підбрала необхідні методи дослідження для їх реалізації. Самостійно набрала клінічний матеріал; провела скринінг і поділ на групи; брала активну участь у виконанні лабораторних та інструментальних методів дослідження. Статистично опрацювала дані, проаналізувала їх, оформила дисертаційну роботу.

Все вище зазначене засвідчує, що дисертаційна робота Воронюк К.О. виконана на високому науковому рівні, а здобувачка продемонструвала достатній рівень володіння методологією проведення наукових досліджень, необхідного

для отримання наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 – Медицина.

## **ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Теоретичне значення* отриманих результатів полягає в тому, що вони дозволяють прогнозувати появу гіпертрофічних моделей міокарда ЛШ на підставі ранніх молекулярно-генетичних і метаболічних предикторів з метою ранньої профілактики, передчасної діагностики та попередження розвитку фатальних ускладнень. Окрім того, отримані дані є передумовою персоніфікованого фармакогенетично детермінованого таргетного лікування ГЛШ за ЕАГ.

*Практичне значення* отриманих результатів зумовлене тим, що вперше встановлено нові механізми ГЛШ та доповнено і уточнено існуючі ланки патогенезу розвитку гіпертрофічних геометричних моделей за ЕАГ з урахуванням метаболічних розладів, гуморальних змін, мінерального обміну, генетичних та супутніх чинників ризику.

Вперше обґрунтовано та розроблено нові способи прогнозування і діагностики ГЛШ (її геометричних моделей) у хворих на ЕАГ залежно від молекулярно-генетичних і метаболічних, антропометричних і статевих предиспозицій.

Також авторкою вдосконалено ранню діагностику ГЛШ за ЕАГ та тяжкість її перебігу шляхом визначення гемодинамічних та Ехо-КГ параметрів, який відрізняється тим, що додатково визначається вміст у крові сумарних метаболітів вітаміну D (25(OH)D3), іонізованого  $Ca^{2+}$ , паратгормону, ліпідний спектр, рівень глюкози та алельний стан генів *AGT(rs4762)* і *GNB3(rs5443)*.

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ**

Наукові розробки впроваджено у клінічну практику лікувальних установ міст: Чернівці (КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради, КНП «Глибоцький РЦ ПМСД» Глибоцької селищної ради), Тернополя (КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»), Ужгорода (ТОВ «Інтерфемілі»), та міста Запоріжжя (КНП «Міська поліклініка №4» Запорізької міської ради) про

що засвідчують відповідні акти впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах: сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України; терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; кафедрі сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2 ДВНЗ "Ужгородський національний університет" МОН України та кафедрі загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

Рекомендується подальше впровадження результатів дослідження в навчальних процес та клінічну практику. Також за результатами НДР рекомендую видати монографію адресовану студентам старших курсів ЗВО медичного профілю, лікарям-інтернам та практикуючим лікарям терапевтичного профілю.

### **СТРУКТУРА, ЗМІСТ, ФОРМА ТА ОБСЯГ ДИСЕРТАЦІЇ**

Дисертаційна робота викладена на 232 сторінках машинопису. Обсяг основного тексту містить 148 сторінки та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження 3 розділів, присвячених результатам власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатків.

Список використаних джерел включає 284 найменувань наукових робіт, з яких 18 – кирилицею та 266 – латиницею.

У анотації дисертації авторкою викладено основні положення дисертаційної роботи українською та англійською мовами. У вступі підкреслюється актуальність обраної теми, мета наукової праці та поставленні завдання, що дозволяють послідовно реалізувати мету.

Розділ 1 «Механізми розвитку гіпертрофії лівого шлуночка» - є оглядом сучасних вітчизняних та закордонних літературних джерел та висвітлює основні дані про ланки патогенезу ГЛШ та широкий спектр новітніх методів діагностики даної патології.

Розділ 2 «Матеріали та методи» - представлений у вигляді 3 підрозділів, та містить детальний опис дизайну дослідження та виконаних клініко-лабораторних, інструментальних, генетичних методів дослідження. Також у даному розділі сформульовано критерії включення та виключення та наявна інформація щодо основних статистичних інструментів застосованих для аналізу даних. Матеріали та методи в повному обсязі відповідають, а також є відповідними принципам біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень.

Розділ 3 «Асоціація генів ангіотензиногену AGT (rs4762, 521 C>T) та гуанін зв'язувального протеїну бета-3 GNB3 (rs5443, 825C>T) зі зміною геометричної моделі міокарда лівого шлуночка за артеріальної гіпертензії» - складається з 2 підрозділів. Даний фрагмент дослідження описує роль досліджуваних генів у виникненні ЕАГ, а також вплив поліморфізму даних генів на ожиріння, ступені тяжчого перебігу ЕАГ, геометрію лівого шлуночка та метаболічні розлади.

Розділ 4 «Клінічні, молекулярні та метаболічно-гормональні аспекти змін структурно-функціональних параметрів міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію» - також містить 2 підрозділи та інформує, як змінюються клінічні, антропометричні, метаболічно-гормональні параметри, а також показники мінерального обміну залежно від геометричних моделей ГЛШ.

Розділ 5 «Зв'язок ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням генетичних маркерів AGT(rs4762) та GNB3 (rs5443) у хворих на гіпертонічну хворобу» - висвітлює результати ґрунтовно проведеного кореляційного аналізу окремих клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів у хворих на ЕАГ в залежності ЕхоКГ показників.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» присвячений більш детальному поясненню отриманих раніше даних та їх зв'язку з результатами, що описані в сучасних літературних джерелах.

Висновки та практичні рекомендації є лаконічними, змістовними та чітко аргументованими. Список використаних джерел оформлений відповідно до встановлених вимог.

## **ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ**

За результатами перевірки комісією Буковинського державного медичного університету тексту дисертації Воронюк Ксенії Олександрівни на тему «Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку» шляхом використання антиплагіатного сервісу «Unicheck» було встановлено достатньо високу унікальність (оригінальність) текстових даних (96%), відсутність фактів плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи інших ознак порушення академічної доброчесності щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

### **ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ**

Дисертаційна робота оформлена згідно вимог наказу Міністерства освіти та науки України №40 від 12.01.17 року зі змінами та доповненням згідно Наказу МОН України №59 від 31 травня 2019 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації». Суттєвих зауважень стосовно змісту роботи немає.

### **ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ ПОСТАНОВИ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ ВІД 12.01.2022 РОКУ №44 «ПОРЯДКУ ПРИСУДЖЕННЯ СТУПЕНЯ ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ ТА СКАСУВАННЯ РІШЕННЯ РАЗОВОЇ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ ЗАКЛАДУ ВИЩОЇ ОСВІТИ, НАУКОВОЇ УСТАНОВИ ПРО ПРИСУДЖЕННЯ СТУПЕНЯ ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ»**

Дисертаційна робота Воронюк Ксенії Олександрівни, на тему «Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку» подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, в ході виконання якої, на підставі аналізу результатів клініко-інструментальних та лабораторних досліджень, було представлено результати



вирішення одного з актуальних завдань медицини – покращення ранньої діагностики гіпертрофії лівого шлуночка за артеріальної гіпертензії та прогнозування тяжчого перебігу захворювання.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні і за актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю висновків та положень, науковою новизною, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та Постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її авторка Воронюк Ксенія Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний рецензент:**

Завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

Буковинського державного медичного університету

доктор медичних наук, професор

**Тетяна ІЛАЩУК**

Підпис	<i>Т. Ілащук</i>
засвідчено	<i>Ж</i>
Начальник відділу кадрів	
Буковинського державного медичного університету	

