

## РЕЦЕНЗІЯ

доцентки закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, кандидата медичних наук, доцентки **ПАВЛЮКОВИЧ Наталії Дмитрівни** на дисертацію **ВОРОНЮК Ксенії Олександрівни** *«Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку»* на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.074 Буковинського державного медичного університету МОЗ України

### АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) належить до несприятливих прогностичних маркерів розвитку фатальних серцево-судинних подій та є одним із найчастіших проявів гіпертензивно-опосередкованого ушкодження міокарда за есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ).

Поширеність ГЛШ коливається від 36% до 41% у популяції залежно від критеріїв, які використовуються для її визначення. У 60% випадків патологію верифікують у хворих на АГ. ГЛШ пов'язують зі значним збільшенням випадків гострого інфаркту міокарду, інсульту, серцево-судинних захворювань, а також небезпечних порушень ритму серця. Дуже серйозним прогностичним фактором вважається, збільшення товщини міокарда лівого шлуночку: потовщення стінки ЛШ лише на 1 мм супроводжується зростанням ризику смерті від різних причин у 7 разів, а ризику раптової смерті – у 4-5 разів. Для зменшення та запобігання серцево-судинних подій і смертності важливо виокремлювати фактори ризику, що сприяють виникненню ГЛШ, зокрема виокремлювати ті, які потребують та піддаються лікуванню.

Незважаючи на те, що діагностиці та лікуванню ГЛШ присвячено чимало вітчизняних та закордонних наукових праць, окремі питання генетичних механізмів розвитку та особливостей перебігу ГЛШ на даний час залишаються дискусійними і недостатньо дослідженими. Тому вивчення генетичних предиспозицій розвитку ГЛШ з урахуванням поліморфізму генів, котрі залучені до регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та метаболічних процесів за поєданого впливу з іншими чинниками ризику є надзвичайно актуальним.

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

Дисертаційна робота Воронюк К.О. є обґрунтованою науковою працею, яка виконана на високому науковому рівні. Авторкою було ретельно виконано інформаційно-патентний пошук, проведений аналіз достатньо великого масиву сучасних вітчизняних та іноземних літературних джерел, коректно обрано мету та завдання дослідження, які знайшли відображення в отриманих результатах науково-дослідної роботи, висновках та практичних рекомендаціях.

Статті авторки опубліковані як у вітчизняних фахових, так і у закордонних журналах. Загалом вийшло з друку 5 статей, з яких 3 – у фахових виданнях України та дві опубліковані в журналах, що належать до науково-метричної бази Scopus, а також 10 тез у матеріалах вітчизняних і зарубіжних з'їздів та конгресів, з яких 5 – у закордонному журналі Гіпертензія (J of Hypertension, Q1 - SCImago Journal and Country Rank), який індексується у науково-метричних базах Scopus та Web of Science Core Collection. В усіх публікаціях здобувачки чітко та лаконічно відображені головні тези дисертаційної роботи.

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

Дисертанткою отримані результати щодо метаболічних розладів у хворих на есенціальну АГ (ЕАГ) із ГЛШ, що характеризуються появою дисліпідемії, частіше у власників СС-генотипу гена ангіотензиногену (AGT, rs4762) за зростанням вмісту тригліцеролів та, погранично, у носіїв Т-алеля гена гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (GNB3, rs5443) за елевацією рівня холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Зміна глікемічного профілю у хворих на ЕАГ не асоціює з генотипами генів AGT (rs4762) і GNB3 (rs5443). Однак, гіперглікемія підвищує ризик появи ексцентричної ГЛШ (ЕГЛШ) у понад 4,5 рази, а ожиріння майже у 2,5 рази.

Не мають аналогів отримані авторкою дані щодо залежності гормонально-мінеральних показників регуляції мінерального обміну від алельного стану аналізованих генів: у носіїв Т-алеля гена AGT (rs4762) встановили нижчий рівень сумарних метаболітів вітаміну D крові (на рівні "дефіцит") на тлі компенсаторного зростання концентрації паратгормону (ПТГ), чого не виявили з урахуванням поліморфізму гена GNB3 (rs5443). Результати дослідження також вказують на те, що гіповітаміноз D у хворих супроводжується

структурною перебудовою стінок міокарда ЛШ: у пацієнтів за зниженого рівня 25(OH)D виявили більший розмір лівого передсердя, маси міокарда лівого шлуночка, а також індексу маси міокарда лівого шлуночка у жінок на тлі нижчої фракції викиду ЛШ. Гіпокальціємія підвищує ризик ЕГ ЛШ у хворих на ЕАГ у понад 6 разів.

Вперше виявлено за допомогою матриці кореляцій ширший спектр впливу змінних на розвиток геометричної моделі гіпертрофованого міокарда у хворих на ЕАГ: концентрична ГЛШ (КГЛШ) розвивається за низького рівня ХС ЛПВЩ, іонізованого Ca<sup>2+</sup> крові, зростання вмісту ПТГ і збільшення ЕхоКГ показників – розмірів ЛП, ТЗСЛШд, ТМШПд, ММЛШ, ІММЛШ і ВТСЛШ. У носіїв мутаційних Т-алелей генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) на товщину стінок міокарда та їх масу прямо помірно впливають вік, тяжкість ЕАГ, а також ІМТ і окружність стегон (ОС), окрім того товщина стінок прямо помірно корелює з вмістом паратгормону крові і зворотно з рівнем іонізованого Ca<sup>2+</sup>, ХС ЛПВЩ та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

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

Дисертаційна робота виконана на професійному науковому рівні, побудована на комплексному обстеженні 100 хворих та 60 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком. Скринінг на відповідність критеріям включення базувався на сучасних європейських та вітчизняних рекомендаціях (ESH, ESC 2021, Наказ МОЗ України №384). У роботі були використані сучасні методи дослідження (клінічні, біохімічні, колориметричні, ензиматичні, імунохемілюмінісцентні, генетичні, інструментальні та кілька рівневі статистично-аналітичні), що дозволили встановити нові та уточнити і доповнити існуючі найбільш вагомні ланки розвитку ГЛШ.

Дослідження проведено на високому методичному та технічному рівні. Даних, які б могли скомпрометувати отримані результати, у ході аналізу дисертаційної роботи виявлено не було.

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

Всі завдання дисертаційного дослідження виконані на високому науковому рівні. Самостійно дисертантка сформулювала завдання дослідження, набрала клінічний матеріал, виконала розподіл пацієнтів на групи, сформувала електронну базу даних, ста-

тистично опрацювала матеріал, описала його у вигляді розділів роботи, висвітила результати дисертаційного дослідження в опублікованих працях, презентувала наукові здобутки на науково-практичних конференціях різних рівнів. Мета, висновки та практичні рекомендації сформулювала за участі наукового керівника.

Вище означене засвідчує високий науковий рівень виконання дисертаційної роботи та вільне володіння авторкою методологією наукової діяльності самостійного дослідника, що відповідає компетентностям здобувача наукового ступеня "Доктор філософії" за спеціальністю "Медицина".

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

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у суттєвому доповненні наукових даних щодо предикторів появи ГЛШ та тяжчого перебігу ЕАГ, а молекулярно-генетичне дослідження, проведене здобувачем, та отримані результати дозволили поглибити розуміння патогенетичних механізмів за участі поліморфізму генів ангіотензиногену *AGT* (rs4762) і *GNB3* (rs5443). Окрім того уточнено існуючі дані про вплив мінерального, гормонального та ліпідного обмінів у розвитку та прогресуванні ГЛШ.

Таким чином, теоретичне та практичне значення результатів дослідження не викликають сумнівів

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

Результати дослідження впроваджувалися у практичну діяльність клінічних установ міст Чернівці, Глибоки, Тернополя, Ужгорода та Запоріжжя, про що свідчать відповідні акти впровадження. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Ужгородського національного університету МОН України та Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

Рекомендується надалі збільшити кількість медичних установ та навчальних закладів для впровадження результатів даного дисертаційного дослідження.

## СТРУКТУРА, ЗМІСТ, ФОРМА ТА ОБСЯГ ДИСЕРТАЦІЇ

Матеріали дисертації викладені на 232 сторінках друкованого тексту. Дана наукова праця складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (284 бібліографічних джерел, з них 18 кирилицею – та 266 латинцею) та додатків.

«Анотація» є першим структурним елементом рукопису. Даний фрагмент дисертації, в якому стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни, викладений двома мовами: українською та англійською.

У «Вступі» дисертанткою відображено актуальність теми, мету, завдання, об'єкт та предмет дослідження, практичне значення отриманих результатів, а також особистий внесок здобувачки.

У огляді літератури, що написаний на підставі ретельного аналізу літературних джерел українських та закордонних авторів, наведені дані аналізу сучасних уявлень про механізми ремоделювання серцевого м'яза, включаючи генетичні предиктори розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, а також описуються діагностичні методи верифікації даного захворювання.

Другим розділом даної наукової праці є «Матеріали та методи». У даному фрагменті дисертації авторка наводить загальну характеристику обстежуваних осіб, дизайн дослідження, чітко описує інструкцію проведення використаних методів дослідження, включаючи статистичні, для обчислення даних отриманих результатів.

Третій розділ дисертаційної роботи «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» включає інформацію про роль поліморфізму досліджуваних генів окремо та за комбінації їх поліморфних варіантів у розвитку ЕАГ, а також про вплив молекулярно-генетичних чинників на зміну геометрії міокарда лівого шлуночка.

Розділ 4 «Клінічні, молекулярні та метаболічно-гормональні аспекти змін структурно-функціональних параметрів міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію», що складається з 2 підрозділів, описує особливості ехокардіографічних параметрів залежно від алельного стану генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443), а також концентрації в крові паратгормону, вітаміну Д та іонізованого кальцію.

При написанні п'ятого розділу «Зв'язок ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням генетичних маркерів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у хворих на гіпертонічну хворобу» авторкою був застосований кореляційний аналіз. Даний розділ дисертації містить інформацію про те, яким чином структура і функції міокарда, а також клінічно-антропометричні, метаболічні та гормональні показники залежать від поліморфних варіантів досліджуваних генів.

«Аналіз та узагальнення отриманих результатів» містить ґрунтовне порівняння власного фактичного матеріалу із результатами відомих досліджень та виклад основних положень дисертації.

Висновки, що зроблені на основі результатів проведеного дослідження, є обґрунтованими та відповідають меті та завданням дослідження.

Практичні рекомендації сформульовані чітко та підкреслюють практичну значущість дисертації.

Бібліографічний опис використаних джерел оформлений згідно «Вимог до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

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

Згідно перевірки на наявність чи відсутність порушень академічної доброчесності за допомогою використання антиплагіатного сервісу «Unicheck», робота дисертантки 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» показала високий рівень оригінальності тексту, а саме 96%. Факти плагіату чи фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень академічної доброчесності були відсутні.

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

Оформлення роботи відповідає вимогам 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». Стосовно змісту істотних зауважень не виявлено.

**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»**

Дисертаційне дослідження 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», що претендує на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є обґрунтованою завершеною науковою працею, що виконана дисертанткою особисто.

За актуальністю, методологічним підходом і рівнем, об'ємом дослідження, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, відсутністю порушень академічної доброчесності дисертація повністю відповідає вимогам п. 6-8 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», та вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи, затверджених наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, а дисертантка, Воронюк Ксенія Олександрівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний рецензент:**

доцентка кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб  
Буковинського державного медичного університету  
кандидат медичних наук, доцентка

Наталія ПАВЛЮКОВИЧ

