ВИСНОВОК
про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи здобувача кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету 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», на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

ВИТЯГ
із спільного засідання наукової комісії і кафедр:
сімейної медицини, внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинського державного медичного університету від 01.12.2023 року

Присутні:
Голова засідання: проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків, д.мед.н., професор Грицюк М.І.
д. мед. н., професор Сидорчук Л.П.,
д. мед. н., професор Хухліна О.С.,
д. мед. н., професор Ілащук Т.О.,
д. мед. н., професор Сидорчук Р.І.,
д. мед. н., професор Іващук С.І.,
д. мед. н., професор Білецький С.В.,
д. мед. н., професор Булик Р.Є.,
д. мед. н., професор Присяжнюк В.П.,
д. мед. н., професор Безрук В.В.,
д. мед. н., професор Волошина Л.О.,
д. мед. н., доцент Васюк В.Л.,
к. мед. н., доцент Сем'янів І.О.,
к. мед. н., доцент Воєвідка О.С.,
к. мед. н., доцент Джуряк В.С.,
к. мед. н., доцент Казанцева Т.В.,
к. мед. н., доцент Телекі Я.М.,
к. мед. н., доцент Гонцарюк Д.О.
Секретар засідання: начальник наукового відділу з сектором інноваційного розвитку, доктор філософії Доманчук Т.І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Публічна презентація наукових результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії здобувачки кафедри сімейної медицини 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» в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Сидорчук Лариса Петрівна, професор кафедри сімейної медицини Буковинського держаного медичного університету, МОЗ України.

Рецензенти:

1. Доктор медичних наук, професор Ілащук Тетяна Олександрівна, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського держаного медичного університету, МОЗ України.
2. Кандидат медичних наук, доцент Павлюкович Наталія Дмитрівна, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського держаного медичного університету, МОЗ України.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувачки Воронюк Ксенії Олександрівни, яка виклав суть та основні положення дисертації на тему: «Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку».

Здобувачка обґрунтував мету і завдання дослідження, новизну та актуальність виконаної роботи. Доповіла про обсяги та характеристику методів дослідження на кожному його етапі. Охарактеризувала отримані результати і оголосив висновки (15 хв.).

Науковий керівник: д.мед.н., професор Сидорчук Лариса Петрівна дала позитивну характеристику здобувачці.

У науковій дискусії взяли участь: д.мед.н., професор Ілащук Т.О. та к.мед.н., доцент Павлюкович Н.Д..

Питання задавали:

1. **д.мед.н., професор Ілащук Т.О.**, професор закладу вищої освіти кафедри пропедевтики внутрішньої хвороби Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. На Вашу думку, які основні механізми гіпертрофії лівого шлуночка були залучені найбільше у хворих на артеріальну гіпертензію?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановна Тетяна Олександрівна. Основні механізми ГЛШ у хворих на ЕАГ були залучені через широкий спектр нейрофізіологічних, гемодинамічних, гормональних, вазоактивних, метаболічних, молекулярно-генетичних та рецепторних сигнальних шляхів. Адже за ГЛШ може бути навантаження міокарда тиском, чи об'ємом, переважно, чи їх поєднання, що і зумовлює певний вид геометричної моделі.

Патофізіологія ГЛШ пов'язана: зі хронічною гіперактивністю системи РААС; нейрогуморальними механізмами через активність ангіотензину II: рецептору 1-го типу (AGTR1), натрійуретичний пептид, катехоламіни; метаболічні шляхи реалізації збільшенням цитохрому P450 (CYP)1B1, мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK) та зниженням сиртуїнів і функціонуванням мітохондрій, порушення кальцієво-фосфорного обміну.

Запитання: 2. У продовження цього питання, які з цих механізмів Ви вивчали у Вашій роботі?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановна Тетяна Олександрівна.

Ми вивчали молекулярно-генетичні, гемодинамічні, метаболічні та гормональні шляхи розвитку ГЛШ, а також низку чинників ризику, такі як вік, антропометричні параметри, стать.

Запитання: 3. Що, на Вашу думку, домінує у впливі на розвиток гіпертрофії лівого шлуночка за артеріальної гіпертензії у Ваших хворих: системні гемодинамічні розлади, вік, стать, куріння, можливо метаболічні зміни, чи генетична (спадкова) схильність?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановна Тетяна Олександрівна.

На нашу думку, на розвиток ГЛШ у наших пацієнтів суттєво впливає комбінація різних чинників, серед них найбільше: наявність CC-генотипу гена AGT і/чи Т-алеля у генотипі гена GNB3 – на появу КГ ЛШ; також системні гемодинамічні розлади – це зростання АТ, метаболічні зміни, а саме: збільшення ІМТ і обводу талії (особливо у жінок – асоціює з КГ ЛШ), тоді як зниження концентрації іонізованого кальцію крові на тлі зростання вмісту ПТГ – асоціює з ЕГ ЛШ. Дисліпідемія та гіперглікемія мають місце загалом за ГЛШ, однак не асоціюють у нашому дослідженні з певним видом геометричної моделі гіпертрофованого міокарда.

2. **д.мед.н., професор Булик Р.Є.**, професор закладу вищої освіти кафедри медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Чи впливали досліджувані Вами гени на ризик появи гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановний Романе Євгеновичу. Так, результати нашого дослідження встановили, що у 5 разів зростає ризик ЕГ ЛШ за Т-алеля гена AGT та CC-генотипу гена GNB3, а ризик КГ ЛШ навпаки, збільшується за CC-генотипу гена AGT та Т-алеля гена GNB3 у 4-5 разів, за протективної ролі протилежних алелей.

Запитання: 2. Чи впливали досліджувані Вами гени на ризик появи гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановний Романе Євгеновичу.

Гіпертрофія лівого шлуночка – має поліетілогічну природу, як і більшість ССЗ реалізує себе у взаємодії зі спадковими генетичними факторами, чинниками навколишнього середовища, епігеномними структурами. Лише станом на сьогодні GWAS ідентифіковано та відтворено генетичні варіанти

понад 200 локусів помірного, чи слабкого впливу на АТ, що передую у більшості випадків ГЛШ. Тому, на нашу думку, за умови нокауту досліджуваних нами генів чи кожного гена окремо зворотного розвитку ГЛШ чи зменшення принаймні міокарді лівого шлуночка, швидше всього, не відбудеться.

3. **к.мед.н., доцент Телекі Я.М.**, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Якими критеріями включення і виключення у дослідження Ви користувались на етапі набору клінічного матеріалу?

Здобувачка. Дякую за запитання, вельмишановна Яна Михайлівна**.** За критерій включення у нашому дослідженні виступала, ЕАГ II стадії, 1-3 ступенів елевації АТ, відповідно національним вимогам та ESH/ESC рекомендаціям, вік 30 до 75 років; добровільна згода на участь у дослідженні. До критерії виключення належала: ЕАГ I і III стадій, вторинна АГ, злоякісна чи резистентна АГ; ХСН вище II ФК; перенесені гострі судинні катастрофи; суб-та декомпенсовані захворювання печінки; (БА), (ХОЗЛ) III-IV стадії з ризиком С або D (GOLD 2019); цукровий діабет (ЦД) 1-го типу, суб- і декомпенсований ЦД 2-го типу; загострення інфекційних захворювань або в період нестабільної ремісії; наявна онкопатологія будь-якої локалізації; прийом пероральних контрацептивів або кортикостероїдів; вагітність або період лактації. психічні розлади.

Запитання: 2. Яким чином і де Ви проводили генетичні дослідження?

Здобувачка. Дякую за запитання, вельмишановна Яна Михайлівна**.** Генетичні дослідження проводили на базі медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету згідно договору про спільну співпрацю між БДМУ та ЗДМФУ. Для дослідження була набрана кров натше у об'ємі 2,7 мл з напиленням антикоагулянта ЄДТА.

Для генотипування були використані зразки тотальної ДНК людини, що виділялася з цільної крові згідно інструкції виробника за допомогою комплекту реагентів. Молекулярно-генетичне дослідження провели методом якісної ПЛР в режимі реального часу.

4. **к.мед.н., доцент Павлюкович Н.Д.**, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Чи впливала тяжкість перебігу есенційної артеріальної гіпертензії на частоту появи певного виду геометричної моделі гіпертрофованого міокарду?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановна Наталія Дмитрівна. Так, згідно отриманих нами даних, тяжчий перебіг ЕАГ за ступенями елевації

АТ асоціював з більшою частотою виникнення ЕГЛШ, а саме збільшував її ризик у популяції у тричі.

Запитання: 2. Метаболічні розлади і гіпертрофія лівого шлуночка: чи була залежність і як її можна пояснити у Ваших пацієнтів?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановна Наталія Дмитрівна. Так, у наших дослідженнях ми встановили, що гіперглікемія, гіперхолестеролемія та збільшення КА є предиктором ЕГ ЛШ, як і зростання ІМТ ≥30,0 кг/м2.

Запитання: 3. Який зв'язок аналізованих Вами генів із структурними ЕхоКГ-показниками?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановна Наталія Дмитрівна. Так, ми встановили, що за ЕАГ у носіїв мутаційного *T*-алеля гена AGT більші ТЗСЛШд, (ТМШПд) та ВТСЛШ, ніж у власників *CC*-генотипу, а мутаційний Т-алеля гена GNB3 асоціював з більшим діаметром аорти, ТМШПд та ІММЛШ у жінок.

5. к.мед.н., доцент Джуряк В.С. доцент закладу вищої освіти кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Як Ви досліджували гіпертрофію міокарда лівого шлуночка та геометричні моделі?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановна Валентина Степанівна.

Для дослідження та встановлення ГЛШ використовували ЕхоКГ та ЕКГ. За ЕКГ, брали до уваги такі вольтажні критерії: індекс Соколова-Лайона > 35 мм та Індекс Корнелла >28 мм для чоловіків і > 20 мм для жінок.

За ЕхоКГ, ГЛШ верифікували за формулою Pen Convention. За ГЛШ приймали ІММЛШ у чоловіків ≥115 г/м2, у жінок ≥95 г/м2 (згідно рекомендацій ESC, ESH 2018, 2023 років). Геометричні моделі встановлювали за відносною товщиною стінки лівого шлуночка та індексом маси міокарда лівого шлуночка. Розрізняли такі геометрії ГЛШ як: нормальну, ексцентричну гіпертрофію, концентричну гіпертрофію та концентричне ремоделювання.

6. **д.мед.н., професор Хухліна О.С.**, професор закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Чи визначають досліджувані Вами гени ризики появи власне самої есенційної артеріальнї гіпертензії та метаболічних розладів у обстеженій Вами когорті.

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановна Оксана Святославівно.

Так, у жінок-носіїв *T*-алеля гена *AGT* зростає ризик ЕАГ у 5 разів, а у жінок-носіїв СС-генотипу гена AGT та гена GNB3, надмірна маса тіла і ожиріння за збільшеним співвідношенням ОТ/ОС та ІМТ сприяють ризику ЕАГ у 3-15 разів. Необхідно зауважити, що ЦД 2 типу, обтяжена спадковість за ССЗ, збільшення обводу талії, особливо у жінок, підвищують ймовірність гіпертензії у 3-26 разів, незалежно від поліморфних варіантів генів AGT та GNB3.

7. **д.мед.н., професор Грицюк М.І.**, професор закладу вищої освіти кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я_Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. На Вашу думку, яким чином дефіцит вітаміну Д впливає на розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію?

Здобувачка: Дякую за запитання, вельмишановна Мар'яна Іванівна.

Все більше досліджень вказують на участь вітаміну Д у регуляції РААС, а саме те, що дефіцит даного вітаміну асоціює з серцево-судинними ускладненнями. Вітамін Д впливає на зниження маркерів гіпертрофії та сприяє регуляція балансу кальцію і фосфору в організмі. Активована форма даного вітаміну зв'язується з рецептором Вітамін Д, який регулює експресію генів, що контролюють проліферацію гладеньком'язових клітин, диференціювання та апоптоз клітин.

При дослідженнях на тваринах, виявили, що дефіцит вітаміну Д або нокаут його рецептора тісно пов'язаний з артеріальним тиском і проявом ГЛШ, включаючи збільшення розміру та проліферацію кардіоміоцитів.

На всі запитання здобувачка дала вичерпні відповіді.

1. Виконання освітньо-наукової програми

Здобувачкою Воронюк Ксенією Олександрівною повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до акредитованої освітньо-наукової програми «Медицина» Буковинського державного медичного університету.

Здобувачка, Воронюк Ксенія Олександрівна, здобула глибинні знання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина); оволоділа загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду, професійної етики та загально-культурного кругозору; набула універсальних навичок дослідника, зокрема, усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження українською мовою, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, організації та проведення навчальних занять, управління науковими проектами та складання пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності; здобула мовні компетентності, достатні для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською) в усній та письмовій формі, а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності.

2. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова акредитованої освітньо-наукової програми)

Індивідуальний план наукової роботи здобувачки Воронюк Ксенії Олександрівни був затверджений рішенням Вченої ради Буковинського державного медичного університету від 24.10.2019 р. (протокол №3). Науковий

керівник, д.мед.н., професор Сидорчук Лариса Петрівна, завідувач кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету. Термін виконання роботи: 01.09.2019 по 31.08.2023 року.

Усі розділи індивідуального плану наукової роботи здобувачки Воронюк Ксенії Олександрівни виконано своєчасно в установлені терміни, що підтверджено результатами проміжної та підсумкової атестації.

Дослідження (клінічні, лабораторні, експериментальні) проведені своєчасно і в повному обсязі із застосуванням сучасних та інформативних методів.

3. Актуальність дисертації. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) вважається одним із найбільш частих проявів гіпертензивно-опосередкованого ушкодження міокарда за есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ). Дослідження ланок патогенезу виникнення ГЛШ вказують на те, що дана патологія наявна і у 15-20% загальної популяції незалежно від рівня артеріального тиску (АТ). Верифікована ГЛШ спричиняє ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, а саме, гострого інфаркту міокарду, інсульту, серцевої недостатності, а також життєво небезпечних аритмій. Вагомим прогностичним фактором вважається, навіть незначне, збільшення товщини міокарда лівого шлуночку, що підвищує ризик раптової смерті.

Дивлячись на зростання поширеності ГЛШ та життєво небезпечні ускладнення, які провокує дана патологія, є необхідність у проведенні досліджень, що збільшать уявлення щодо механізмів розвитку ГЛШ для розробки нових методів діагностики і прогнозування цієї нозології та виокремленні груп високого ризику.

4. Тема дисертації затверджена Вченою Радою Буковинського державного медичного університету «Особливості гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку: діагностика та прогнозування у практиці сімейного лікаря» (протокол №3 від 24.10.2019). У 2023 році, у зв'язку з отриманням нових наукових результатів дослідження упродовж виконання роботи, тема НДР була скорегована на "Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку" і затверджена на засіданні Вченої ради БДМУ (Протокол №3, від 26.10.2023).

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

Дисертаційне дослідження здобувачки 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» виконано в межах НДР кафедри Буковинського державного медичного університету «Удосконалення діагностики, прогнозування та профілактики окремих захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх несприятливого перебігу» (номер державної реєстрації 0118U001194, терміни виконання 01.2018-12.2022 рр.) та є її фрагментом.

6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна

Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів є основним та включає розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведенні літературного та патентно-інформаційного пошуку, обстеженні хворих на ЕАГ та осіб групи контролю з аналізом отриманих результатів клінічних та лабораторно-діагностичних досліджень, створенні електронної бази даних та проведенні статистичного аналізу, згідно якого підготовлено до публікування наукові праці, проілюстровано та написано розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення, які виносяться на захист.

7. Нові науково обґрунтовані теоретичні та/або експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, що мають істотне значення для певної галузі знань та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень

Теоретичне значення роботи полягає в тому, що проведене дослідження поглиблює і розширює існуючі дані щодо патогенетичних механізмів розвитку ЕАГ, ГЛШ з урахуванням показників метаболічного, мінерального та гормонального обмінів, а також поліморфних варіантів генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443).

Отримані результати дають можливість удосконалити методи профілактики та застосовувати їх з метою ранньої діагностики та прогнозування тяжчого перебігу ЕАГ та ГЛШ.

8. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертація проілюстрована таблицями та рисунками, що повністю відображають об'єм виконаної роботи та містять необхідну наукову інформацію. Ґрунтовними є аналіз та узагальнення результатів дослідження, при написанні яких було використано достатню кількості літературних джерел для порівняння отриманих даних здобувачки з уже існуючими науковими працям, дотичними до даної теми. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються логічним поясненням і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Здобувачкою використана кількарівнева статистична обробка матеріалу: кількісна статистика – за рівномірного розподілу даних достовірність визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента (незалежні вибірки), за нерівномірного розподілу для незалежних вибірок використовували U-критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні; однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA); методи клінічної епідеміологічної статистики; кореляційний аналіз з використанням прикладних програм Statistica™ 7.0 (Statsoft® Inc), Primer of Biostatistics® 6.05 та MS® ExcelTM 2010, що дають змогу оцінити отримані результати досліджень із позицій доказової медицини,

і є свідченням того, що їх аналіз та сформульовані наукові положення, є достовірними, чітко сформульованими та цілком аргументованими.

9. Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації представлені на науково-практичних конференціях:

1. 101–а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «БДМУ» (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 року) (доповідь, публікація).
2. Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу»; 2021 Гру 1; Умань. 2021 (доповідь, публікація).
3. 102-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" 8,10 лютого 2021 року Чернівці 2021 (доповідь, публікація).
4. Joint Meeting ESH-ISH 2021 ON-AIR (virtually; April 11-14, 2021) (стендова доповідь, публікація).
5. 103-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" 7, 9, 14 лютого 2022 року Чернівці 2022 (доповідь, публікація).
6. 31st Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) "Focus on hypertension and heart failure phenotypes" (Athens, Greece; June 17-20, 2022) (стендова доповідь, публікація).
7. 104-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" 06, 08, 13лютого 2023 року Чернівці 2023 (доповідь, публікація).
8. 32nd Scientific Meeting of the ESH "Hypertension and Cardiovascular Protection" (Milan, Italy; June 23-26, 2023) (стендова доповідь, публікація).

10. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, у тому числі: 3 статті у фахових виданнях України та 2 – у закордонних виданнях, включених до науково-метричної бази Scopus (1 – одноосібна), 4 статті та 10 тез у вигляді усних та стендових доповідей у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій. В усіх публікаціях здобувачки чітко та лаконічно відображені головні тезиси дисертаційної роботи. (Список публікацій, Додаток 1).

11. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Здобувачкою, Воронюк Ксенією Олександрівною, особисто проведено дослідження. Аналіз результатів дослідження, узагальнення і їхнє оформлення проведені здобувачкою самостійно і є основним, полягає в самостійній розробці основних теоретичних і практичних положень роботи, проведенні патентно-ліцензійного пошуку, аналізу наукової літератури з даної проблеми.

12. Висновок Комісії з питань етики

Комісія з питань етики, щодо дотримання етичних принципів при виконанні дисертаційного дослідження здобувачки Воронюк Ксенії Олександрівни, «Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку» позитивно оцінила наукову роботу (протокол №3 від 16.11.2023).

13. Характеристика первинної документації

Проведено перевірку первинної документації дисертації Воронюк К.О., під час якого дійшли висновку, що представлені документи достовірні та повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи та вимогам до неї.

14. Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плагіату

Згідно з експертним висновком про перевірку на наявність академічного плагіату сертифікованою програми «Unicheck», комісією Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) робота здобувачки Воронюк К.О. на тему «Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку», містить 96% оригінальності текстових та дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

15. Оцінка змісту, мови та стилю дисертації

Матеріали дисертації вкладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням науково стилю викладання.

Дисертація викладена на 232 сторінках машинописного тексту (148 сторінок основного тексту) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури який включає 284 посилань (із них латиною – 266, кирилицею – 18) та 10 додатків. Дисертація ілюстрована 60 таблицями, 46 рисунками.

Анотація двома мовами включає: характеристику послідовних етапів дослідження у відповідності до мети та завдань, отримані результати та висновки.

Вступ дисертації відображає актуальність досліджуваної проблеми, сформульована мета і завдання дослідження, відображена загальна характеристика роботи.

Перший розділ є оглядом сучасної літератури за напрямом дисертації та написаний у відповідності до мети та завдань дослідження, є глибоким, змістовним, складається з 3 підрозділів, які відображають основні напрямки досліджень з проблеми, що вивчається.

Другий розділ дисертації «Матеріали та методи дослідження» чітко описано дизайн дослідження, сучасні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи з посиланням на загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи щодо дотримання основних вимог біоетики.

У третьому розділі «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» висвітлено роль генетичних маркерів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у розвитку есенційної гіпертензії та, як генетичні предиктори впливають на тяжкість артеріальної гіпертензії, зміни геометрії міокарда лівого шлуночка та ожиріння

Четвертий розділ «Клінічні, молекулярні та метаболічно-гормональні аспекти змін структурно-функціональних параметрів міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію» описує асоціацію гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка зі змінами клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників мінерального обміну та зміни ехокардіографічних параметрів з урахуванням генетичних маркерів AGT (rs4762), GNB3 (rs5443) та гуморальних чинників: рівнів паратгормону, вітаміну D та іонізованого кальцію.

Дуже важливим у теоретичному і практичному плані є п'ятий розділ «Зв'язок ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням генетичних маркерів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) у хворих на гіпертонічну хворобу». У даному розділі описується залежність ЕхоКГ показників (структури і функції міокарда, клапанного апарату) та клінічно-антропометричних, демографічних, метаболічних і гормональних параметрів залежно від поліморфних варіантів генів *AGT* (rs4762) та *GNB3* (rs5443) у хворих на ЕАГ за допомогою виконання кореляційного аналізу із застосуванням парного лінійного коефіцієнта Пірсона (r), непараметричного коефіцієнту Спірмена (r), чи регресійного аналізу за умови нелінійного зв'язку даних.

16. Новизна дослідження та одержаних результатів

Вперше досліджувався вплив поліморфізму генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) самостійно та в поєднанні з іншими чинниками на появу ЕАГ та ГЛШ у мешканців Північної Буковини. Дисертанткою було виявлено, що мутаційний Т-алель гена AGT (rs4762) зустрічається у 15,97% випадків, що є частіше, ніж у практично здорових на 9,72%, а частота поліморфних варіантів гена GNB3 (rs5443) між групами досліджуваних не відрізняється. Дані бінарної логістичної регресії засвідчили, що ризик успадкування ЕАГ зростає у носіїв

мінорного Т-алеля гена AGT (rs4762) майже у 3 рази за домінантною та адитивною моделями із відсутністю такої залежності для 825C>T поліморфізму гена GNB3. Комбінація мутаційних алелей двох генів у генотипі (Т-алель$_{AGT}$/Т-алель$_{GNB3}$), чи за поєднання мінорного Т-алеля гена AGT та основного С-алеля гена GNB3 (Т-алель$_{AGT}$/С-алель$_{GNB3}$) зростає ймовірність ЕАГ майже у 5 і понад 4 рази, особливо у жінок, що засвідчує домінуючу роль Т-алеля гена AGT в предикції появи ЕАГ.

У дослідженні дисертантка вивчала широкий спектр чинників ризику даних патологій та встановила, що найбільш статистично значущими предикторами ЕАГ та ГЛШ були метаболічно-гормональні маркери, а саме, гіперглікемія, дисліпідемія, співвідношення ОТ/ОС, ІМТ, ожиріння, низький рівень іонізованого Са2+, вітаміну Д та зростання вмісту паратгормону (ПТГ), а також вік і жіноча стать.

Таким чином, наукова новизна результатів, висновків та рекомендацій, наведених у дисертації, є безсумнівною.

17.Практичне значення роботи.

Практичне значення роботи полягає у виділенні груп високого ризику розвитку ГЛШ за ЕАГ, тяжчого перебігу ЕАГ на підставі вищого рівня АТ, збільшеного ІМТ, обтяженої спадковості за серцево-судинною патологією, наявності цукрового діабету 2 типу, дисметаболічних розладів, а також присутності у геномі пацієнта Т-алеля (особливо ТТ-генотипу обох досліджуваних генів: AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443)).

18. Впровадження результатів дослідження в практику.

Основні положення дисертаційного дослідження впроваджені в практику п'яти лікувально-профілактичних закладів України: 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» Запоріжської міської ради) про що засвідчують відповідні акти впровадження. Також матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, ДВНЗ "Ужгородський національний університет" МОН України та Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

19. Відповідність змісту дисертації вимогам, що пред'являються на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Воронюк Ксенії Олександрівни «Діагностика та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з урахуванням предикторів їх розвитку» є цілісним, особисто виконаним кваліфікаційним науковим дослідженням, що містить нові наукові аргументовані результати, які дають відповідь на науково-практичне завдання в галузі охорони здоров'я: удосконалення діагностики та прогнозування структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка, з урахуванням гормонально-метаболічних, клініко-

анамнестичних, лабораторних показників, а також поліморфних варіантів генів ангіотензиногену AGT (rs4762) та гуанін-нуклеотид зв'язувального протеїну бета-3 GNB3 (rs5443).

Висновок

Дисертаційна робота Воронюк Ксенії Олександрівни повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 № 40 і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Засідання рекомендує Воронюк Ксенії Олександрівні звернутися до Вченої ради Буковинського державного медичного університету з письмовою заявою про утворення разової ради.

Голосували «За» – 19 із 19 присутніх.

Голова засідання
проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
та міжнародних зв'язків
Буковинського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор **Мар'яна ГРИЦЮК**

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Воронюк КО. Залежність змін гіпертрофічних геометричних моделей лівого шлуночка від клінічних, антропометричних та метаболічно-гормональних параметрів і показників метаболічного обміну. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2023;11(1):32-40. doi: 10.21272/eumj.2023;11(1):32-40

2. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Роль поліморфізму генів AGT (rs4762) та GNB3 (rs5443) у розвитку есенційної гіпертензії. Буковинський медичний вісник. 2022;26(3):20-4. doi: 10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.4
(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

3. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Association of the allelic state of the GNB3 (RS5443) and AGT (RS4762) genes with anthropometric, metabolic-hormonal parameters and indicators of mineral metabolism in patients with essential arterial hypertension. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(4):65-70. doi: 10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.10
(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

4. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Кореляція ехокардіографічних показників та клінічно-лабораторних параметрів з урахуванням гена AGT (rs4762) у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;22(1):3-8. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.01
(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

5. Voroniuk K, Sydorchuk L, Dzhuryak V, Sydorchuk A, Hinhuliak O, Sydorchuk R, et al. Angiotensinogen (AGT RS4762) and guanine nucleotide-binding protein BETA-3 (GNB3 RS5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2023;30(2):200-6. doi: 10.46389/rjd-2023-1269
(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Воронюк КО. Роль поліморфізму гена GNB3 у розвитку гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2020, с. 112.

2. Воронюк КО. Association of GNB3 gene polymorphism (rs5443) with indicators of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension considering gender. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2021 Лютий 8, 10, 15. Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 111.

3. Voroniuk K, Sydorchuk L, Petrynych O, Biletsky S, Kazantseva T, Repchuk Y, et al. Polymorphism role of GNB3 gene in the development of left ventricular hypertrophy of patients with primary arterial hypertension. Journal of Hypertension. 2021;39:e156. doi: 10.1097/01.hjh.0000746084.51787.a6
(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

4. Воронюк КО. Dependence of lipid metabolism on polymorphic variants of the GNB3 gene in patients with primary arterial hypertension. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 7, 9, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 108.

5. Sydorchuk A, Voroniuk K, Sydorchuk L, Repchuk Yu, Semianiv M, Sydorchuk R. Are metabolic disorders in hypertensive patients associated with GNB3 (RS5443) genetic polymorphisms? Journal of Hypertension. 2021;40(Suppl 1):e156. doi: 10.1097/01.hjh.0000837724.68030.a0
(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

6. Воронюк КО. The role of polymorphism of AGT gene (rs4762) in the development of essential hypertension. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 106.

7. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S, et al. Linkage of left ventricle hypertrophic geometric models with clinical, metabolic-hormonal parameters and mineral metabolism in hypertensive patients. Journal of Hypertension. 2023;41(Suppl 3):e138. doi: 10.1097/01.hjh.0000940188.06644.ad
(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

8. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S, et al. Polymorphic variants of AGT (RS4762) and GNB3 (RS5443) genes as predictors of essential arterial hypertension development. Journal of

Hypertension. 2023;41(Suppl 3):e229-30. doi: 10.1097/01.hjh.0000941316.76905.5d

(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

9. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S, et al. Polymorphic variants of AGT (RS4762) and GNB3 (RS5443) genes as risk factors for severe arterial hypertension. Journal of Hypertension. 2023;41(Suppl 3):e230. doi: 10.1097/01.hjh.0000941320.43786.6b

(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

10. Воронюк К. Поліморфні варіанти генів AGT (RS4762) та GNB3 (RS5443), як чинники ризику тяжчого перебігу артеріальної гіпертензії. Українські медичні вісті. 2022;14(3-4):144.

11. Воронюк КО, Сидорчук ЛП. Залежність змін показників ліпідного обміну від поліморфних варіантів гена GNB3 у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. В: Матеріали II Всеукр. наук.-практ. конф. Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2021 Гру 01; Умань. Умань; 2021, с. 232-5.

(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

12. Воронюк КО, Сидорчук ЛП, Гінгуляк ОМ, Репчук ЮВ, Сем'янів ММ, Соколенко АА, та ін. Поліморфні варіанти гена AGT (rs4762), як предиктори зміни геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2022 Гру 01; Умань. 2022, с. 310-5.

(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

13. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. Genetics mechanisms of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2022 Гру 01; Умань. 2022, с. 306-10.

(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).

14. Voroniuk K, Sydorchuk L, Hinhuliak O, Sokolenko A, Repchuk Y, Semianiv S. The relationship between alterations in hypertrophic geometric models of

the left ventricle and clinical, anthropometric, metabolic-hormonal factors, and mineral metabolism markers. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Професійна педагогічна позиція – ефективна умова формування мотивації культури здорового способу життя в освітньому просторі та профілактика ВІЛ/СНІДу; 2023 Кві 07; Умань. 2023, с. 242-8.

(Здобувачка провела відбір та клінічне обстеження учасників дослідження, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та оформлення статті до друку).