

Рецензія

**рецензента Лозинського Сергія Едуардовича, д.мед.н.,
професора ЗВО кафедри внутрішньої медицини медичного
факультету №2 Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова**

**на дисертаційну роботу аспіранта кафедри внутрішньої
медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова**

Закревської Марини Михайлівни

**«РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ (N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ
МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА
СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ
ГЕНОМ 2) У ПРОГНОЗУВАННІ КЛІНІЧНОГО ПОРТРЕТУ І
ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І
ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ»,**

**подану до захисту у створену спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.108 згідно
до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова № 204 від 29 грудня 2023 року на підставі
рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова №7 від 28 грудня 2023 року з
правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації
Закревської Марини Михайлівни на здобуття ступеня доктора філософії з
галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

1. Ступінь актуальності обраної теми.

За статистичними даними останніх п'яти років артеріальна гіпертензія (АГ) займає одне з провідних місць серед неінфекційних хвороб людства та вже давно вийшла за межі виключно медичної проблеми, перетворившись на значний суспільний та економічний тягар. Її найпоширеніший варіант - гіпертонічна хвороба (ГХ) домінує у структурі причин інвалідності та смертності серед серцево-судинної патології. У поєднанні із такими факторами ризику як куріння, надлишкова маса тіла, атеросклероз, стрес, гіподинамія, обтяжена спадковість, та інші,

артеріальну гіпертензію за ГХ варто розглядати як одну з головних компонент сукупного серцево-судинного ризику. По мірі прогресування ГХ та приєднання міокардіальної недостатності формується один із найпоширеніших патологічних тандемів в практичній кардіології. Серед факторів прогресування міокардіальної недостатності та зростання ризику тромбоемболічних ускладнень гіпертензії фібриляція передсердь (ФП) відіграє провідну роль. Саме тому ФП вважається одним з проявів гіпертензивного серця. Проте залишається нез'ясованим, як різні форми ФП (пароксизмальна, персистуюча та постійна) відображаються на стані міокардіального резерву та якості життя пацієнтів з ГХ.

Тому, дисертаційна робота Закревської Марини Михайлівни «РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ (N-КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2) У ПРОГНОЗУВАННІ КЛІНІЧНОГО ПОРТРЕТУ І ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ» є науково і практично важливою, оскільки спрямована на вирішення актуальної задачі сучасної медицини – покращення діагностики та прогнозування наслідків гіпертонічної хвороби у разі виникнення однієї з найпоширеніших аритмій - фібриляції передсердь за допомогою сучасних біомаркерів - NT-ProBNP та ST2.

2.Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Робота в цілому подана у вигляді проаналізованих результатів завершеного наукового дослідження, присвяченого удосконаленню біомаркерного прогнозування клінічного фенотипу і якості життя пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) і різними формами фібриляції передсердь (ФП) на підставі вивчення асоціацій вмісту N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) та стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2) у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів. Дисертація та опубліковані наукові роботи здобувача виконані на високому науковому рівні і базуються на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень (118 пацієнтів із ГХ, з яких

89 мали різні форми ФП, а 29 - не мали даної аритмії і склали групу порівняння. Автором підготовлено та опубліковано 5 наукових праць у фахових виданнях України, що відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44. Результати роботи представлені у вигляді тез на 5 міжнародних конференціях.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Наукова новизна результатів дослідження, полягає в тому, що вперше запропонований новий підхід до вирішення проблеми удосконалення біомаркерного прогнозування перебігу ГХ з різними формами ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя пацієнтів.

Уперше виділені відносні рівні NT-proBNP та ST2 для обстеженої популяції – відносно низький, проміжний, та відносно високий та оцінені асоціації кожного з виділених рівнів з різними клінічними характеристиками хворих.

У пацієнтів з ГХ уперше показаний факт асоціації ФП з гемодинамічним переважанням правих відділів (збільшення розміру і індексу ПП і тиску в ЛА та зменшення співвідношень ЛП/ПП і КДР/ПШ, $p < 0,05$) за відсутності достовірних змін з боку лівих відділів серця. Підтверджений факт асоціації високих рівнів NT-proBNP з суттєвими порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Уперше продемонстровано, що наявність ФП у пацієнтів з ГХ супроводжується порушеннями добового профілю ЧСС та зростанням шлуночкового аритмогенезу (збільшення кількості парної і групової ШЕ) та збільшенням випадків блокади ЛНПГ.

Уперше показано, що в пацієнтів ГХ II стадії і ФП рівень якості життя залежить від клінічного варіанту аритмії. Продемонстровані асоціації підвищення

рівня NT-proBNP і ST2 у плазмі з суттєвим погіршенням якості життя як за шкалою SF-36, так і за MLHFQ. З іншого боку вперше визначені чинники зниження фізичної і психічної компоненти здоров'я і погіршення якості життя. З урахуванням різних рівнів NTpro-BNP і ST2 у плазмі вперше розроблена можливість біомаркерного прогнозування клінічних профілів і якості життя пацієнтів з ГХ та різними формами ФП.

4.Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Методи дослідження, які автор використовував у роботі є сучасними та адекватними меті та поставленим завданням (ехокардіографія, лабораторні біохімічні, генетичні та імуноферментні дослідження). Обстежено достатню кількість осіб, що увійшли до контрольної та основних груп. Математична обробка отриманих результатів проведена із застосуванням передових методологій, включаючи лінійну та рангову кореляцію, покроковий множинний регресійний аналіз.

5.Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертант оволодів методами дослідження, які було представлено у роботі, включаючи детальний аналіз результатів генотипування, та виконав усі поставлені завдання. Підбір осіб, що включались у обстежувані групи відповідав рекомендаціям Всеукраїнської асоціації кардіологів, Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2021), Європейського товариства кардіологів(ESC) (2021). Для математичної обробки отриманих під час роботи даних автор творчо використав сучасні програмні продукти.

Таким чином, можна стверджувати, що автор оволодів методологією наукової діяльності, що забезпечило високий рівень виконання дослідження.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення отриманих результатів дослідження базується на новітніх даних щодо асоціації плазмової концентрації NT-ProBNP та ST2 з низкою клініко-інструментальних параметрів у хворих на ГХ з та без ФП. Це

дозволило автору сформулювати практичні рекомендації відносно прогнозування клініко-інструментальних фенотипів захворювання на підставі рівнів згаданих біомаркерів.

Дисертаційна робота є фрагментом планової НДР кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова: «ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛКУВАННЯ РІЗНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПОЄДНАННІ З ПАТОЛОГІЄЮ ІНШИХ ОРГАНІВ І СИСТЕМ» (№ державної реєстрації 0120U100022)». Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Впровадження теоретичних висновків та практичних рекомендацій сприятиме прогнозуванню перебігу захворювання у хворих на ГХ з різними формами ФП.

Результати дослідження впроваджено в роботу відділення для хворих з порушенням ритму та інфарктного, амбулаторно-діагностичного відділень НКП КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології”, терапевтичного і поліклінічного відділень КНП “Вінницька міська клінічна лікарня №1”, дані напрацювання інтегровані в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини № 3 медичного факультету № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Предсталений рукопис дисертації та тексти наукових публікацій перевірено за допомогою антиплагіатної інтернет-системи «UNICHECK». Показано оригінальність тексту (на 88,7 %, **не виявлено** плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності). Фіксувались нечисленні співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертація Закревської Марини Михайлівни на тему: «**РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ (N-**

КІНЦЕВОГО ФРАГМЕНТУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПРОПЕПТИДУ ТА СТИМУЛЮЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ, ЩО ЕКСПРЕСУЄТЬСЯ ГЕНОМ 2) У ПРОГНОЗУВАННІ КЛІНІЧНОГО ПОРТРЕТУ І ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРД», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», подана на правах рукопису, є закінченою науковою роботою, в якій наведені нові результати проведених особисто здобувачем досліджень, запровадження яких допоможе у вирішенні нагальної науково-практичної задачі сучасної кардіології відносно покращення та персоніфікації прогнозування перебігу ГХ, ускладненої різними формами ФП.

Отже результати проведеного дослідження мають суттєве значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують його проведення і свідчать про особисте виконання здобувачем. За основними змістовними ознаками та науковим і практичним наповненням, дисертація в повній мірі відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а **Закревська Марина Михайлівна** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

д. мед. н., професор ЗВО
кафедри внутрішньої
медицини медичного
факультету №2

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Сергій ЛОЗИНСЬКИЙ