

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

завідувачки кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

доктора медичних наук, професора

**Соломенчук Тетяни Миколаївни**

на дисертацію здобувача ступеня PhD кафедрі внутрішньої медицини № 3  
медичного факультету № 1 Вінницького національного медичного  
університету імені М.І. Пирогова МОЗ України

**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 З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І  
ФІБРИЛЯЦІЮ 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»

### **Ступінь актуальності обраної теми**

Фібриляція передсердь (ФП) – одна з найбільш поширених у  
популяції аритмій. Її виникнення пов'язане з різними кардіальними та  
екстракардіальними причинами, серед яких найбільше значення мають АГ,

ІХС, серцева недостатність, клапанна та ендокринна патологія, ятрогенні та інші впливи. Частіше ця аритмія реєструється у літніх людей та хворих на АГ, хоча в останні десятиліття спостерігається зростання частоти її виникнення серед осіб середнього і навіть молодого віку. Значний науковий і практичний інтерес до ФП пов'язаний, по-перше, - з терапевтичними труднощами, які виникають при усуненні пароксизмів і в профілактиці рецидивів її виникнення, по-друге, - з частим розвитком чисельних серцево-судинних ускладнень, зокрема, - тромбоемболічного інсульту, деменції, інфаркту міокарда, тахікардіопатії, прогресування міокардіальної дисфункції тощо, що супроводжується суттєвим зниженням тривалості і якості життя пацієнтів.

Однією з найбільш вагомих причин розвитку ФП і, водночас, небезпечним ускладненням її персистування, є серцева недостатність (СН). Незважаючи на інтенсивні дослідження доволі частої комбінації ФП, АГ і СН, переважно важко чітко визначити їх первинно-наслідковий зв'язок, а також спрогнозувати подальший розвиток цієї клінічної ситуації без використання відповідних маркерів, роль яких все ж залишається дискусійною. Йдеться, насамперед, про визначення рівнів NT-proBNP, підвищення яких може асоціюватись як зі зростанням ризику розвитку ФП (що дає підстави деяким авторам розглядати його в якості предиктора виникнення аритмії), так і з несприятливим прогнозом - прогресуванням систолічної або діастолічної дисфункції ЛШ, розвитком повторного ІМ і раптової смерті у пацієнтів з ФП.

Іншим біомаркером міокардіальної дисфункції, який належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну (ІЛ)-1 і може бути використаний як потужний і незалежний предиктор смертності пацієнтів із СН, є стимулюючий фактор росту гену 2 (ST2). Його підвищення у динаміці спостереження є свідченням прогресування фіброзу, структурного ремоделювання міокарда, запалення та об'ємного перевантаження камер серця, що, у свою чергу, становить підґрунтя розвитку і тривалого персистування ФП. У багатьох дослідженнях доведена доцільність визначення ST2 з метою прогнозування ускладнень у хворих із СН, але потребує більш детального вивчення в групах

хворих із поєднанням ФП та АГ. Таким чином, уявляється перспективним вивчення ролі цих біомаркерів у прогнозуванні характеру перебігу доволі частого клінічного поєднання АГ і ФП.

Метою дисертаційного дослідження було удосконалення біомаркерного прогнозування клінічного портрету і якості життя пацієнтів з АГ і різними формами ФП на підставі вивчення асоціацій вмісту NT-proBNP і ST2 у плазмі з різними клініко-інструментальними показниками та якістю життя.

Для досягнення мети авторкою передбачалось вивчення в пацієнтів з ГХ - залежно від наявності ФП та її різних клінічних форм: варіабельності рівнів NT-proBNP і ST2 у плазмі; взаємозв'язків їх рівнів із показниками структурно-функціонального стану міокарда, характером добової регуляції ЧСС та порушень серцевого ритму і провідності; змінами якості життя пацієнтів, та розробити (шляхом множинної лінійної покрокової регресії) на основі отриманих результатів модель клінічного портрету і якості життя пацієнтів ГХ і ФП з врахуванням в алгоритмі вмісту в плазмі крові біомаркерів NT-proBNP і ST2.

Таким чином, вважаю, що тема і мета представленої роботи є актуальною як для сучасної науки, так і практичної охорони здоров'я.

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань авторкою дисертаційної роботи проведено комплексне обстеження достатньої кількості хворих на ГХ з і без ФП, яке виконувалось згідно основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000, і проводилось, як відкрите обсерваційне одномоментне рандомізоване порівняльне клінічне дослідження. З усіма учасниками були підписані інформовані згоди. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

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

У дослідження було включено 118 пацієнтів з ГХ II стадії, з яких 89 пацієнтів з ФП, 29 пацієнтів - без ФП. За віком і статевим розподілом групи достовірно не відрізнялись. Чітко були сформульовані критерії включення та виключення, спланований дизайн дослідження, який передбачав: загальноклінічне дослідження; ЕКГ в 12-и стандартних відведеннях; холтерівське моніторування ЕКГ; ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах; опитувальники для оцінки якості життя - SF-36 і MLHFQ, лабораторні методи з визначенням: NT-proBNP, ST2, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої і низької щільності, креатиніну, статистичні методи (варіаційна статистика, t-test Стьюдента,  $\chi^2$ -test, one-way ANOVA & LSD test, Spearman Rank Order Correlation і Multiple Linear Regression).

## **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Оптимальна кількість включених у дослідження пацієнтів, методологічно виважений розподіл їх у групи порівняння, продуманий дизайн дослідження дозволив дисертантці отримати нові і доповнити відомі дані щодо особливостей клінічного портрету та біомаркерного прогнозування перебігу ГХ з різними формами ФП з врахуванням комплексу клініко-інструментальних показників та показників якості життя пацієнтів. Зокрема, вперше проведена комплексна оцінка варіабельності плазмових рівнів біомаркерів NT-proBNP і ST2 у пацієнтів ГХ і ФП, виділені їх відносно низький, проміжний та відносно високий рівні, оцінені їх асоціації з різними клінічними характеристиками хворих; доведений факт асоціації ФП з гемодинамічним перевантаженням правих відділів при відсутності достовірних змін з боку лівих відділів серця; виявлено взаємозв'язки високих рівнів NT-proBNP із суттєвими порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки при відсутності достовірних змін ЕхоКГ-показників залежно від рівня ST2 у плазмі. Доведено, що рівень NT-proBNP  $\geq$  810 нг/л у плазмі

асоційований з порушеннями добового профілю ЧСС, підвищенням активності шлуночкового і надшлуночкового аритмогенезу, збільшенням епізодів ББІМ. На основі результатів аналізу результатів опитування з використанням різних шкал оцінки якості життя вперше визначені чинники, які впливають на зниження фізичної і психічної компоненти здоров'я хворих на ГХ та ФП, та розроблена модель біомаркерного прогнозування у них несприятливого клінічного перебігу.

### **Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Загалом, положення дисертації обґрунтовані, висновки відповідають меті і поставленим завданням дослідження. Результати роботи достатньо широко представлені та апробовані на міжнародних наукових форумах, а також висвітлені у публікаціях. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових статей в фахових журналах, включених до переліку наукових фахових видань України.

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

Дисертаційне дослідження **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»** виконане на відповідному науково-методичному і методологічному рівні. Положення дисертації, висновки і практичні рекомендації, які виносяться на захист, відповідають фактичному матеріалу, є логічними та аргументованими, містять наукову новизну і мають вагоме практичне значення.

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

Результати дослідження розширюють сучасні уявлення щодо особливостей клінічного перебігу поєднання ГХ і ФП залежно від її різних

форм з врахуванням плазмових рівнів NTpro-BNP і ST2, показників структурно-функціонального стану міокарда та якості життя, що дозволяє виділяти несприятливі клінічні фенотипи пацієнтів з ГХ та ФП, та прогнозувати їх розвиток. Виділено конкретні рівні NTpro-BNP у плазмі крові (!> 485 нг/л), при яких достовірно зростає ризик прогресування міокардіальної дисфункції, що робить можливим вчасно проводити корекцію базової терапії. Отримані результати в перспективі можуть бути впроваджені як в практичну роботу закладів охорони здоров'я України, так і для планування наступних наукових досліджень.

### **Оцінка змісту дисертації , її завершеності в цілому**

Структура дисертації Закревської Марини Михайлівни повністю відповідає сучасним вимогам МОН України до дисертацій на здобуття ступеня PhD. Робота викладена українською мовою на 239 сторінках друкованого тексту, з яких 157 становить основний текст роботи, містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, скорочень і термінів, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, чотири розділи власних досліджень, розділ аналізу і обговорення власних результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що включає 235 найменувань (47 кирилицею та 188 латиницею), додатки. Результати власного дослідження інформативно відображені у 37 таблицях та проілюстровані 30 рисунками.

**В анотації**, яка представлена українською та англійською мовами, стисло викладено короткий зміст дисертації, результати дослідження та основні положення, які виносяться на захист, наведено перелік опублікованих праць за темою роботи.

**У вступі** дисертації авторкою розкрито актуальність обраного наукового напрямку, обґрунтовано доцільність та перспективність проведення власного дослідження. Мета і завдання сформульовані чітко й лаконічно. У вступі визначено об'єкт і предмет дослідження, наведено новизну та практичне значення результатів, зазначено особистий внесок здобувача та інформацію про апробацію роботи.

**Розділ 1 «Огляд літератури»** включає три підрозділи, у яких викладено аналіз даних літератури щодо поширеності, факторів ризику, особливостей структурного ремоделювання міокарда передсердь та клінічних варіантів ФП, ускладнень та якості життя пацієнтів з АГ, ХСН та ФП, значення прогностичних біомаркерів - N-кінцевого фрагменту (NT-proBNP) і стимулюючого фактору росту, що експресується геном 2 (ST2) у діагностиці міокардіальної дисфункції, формуванні специфічної регуляторної відповіді організму на гемодинамічний стрес та в якості критерію прогнозування несприятливих серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих. В огляді чітко окреслені саме ті питання і проблеми, які потребують більш поглибленого вивчення і є предметом даного дисертаційного дослідження. Огляд літератури добре структурований, змістовний, свідчить про знання дисертантом проблематики власного наукового пошуку та про зацікавленість автора в обраній темі.

**Розділ 2 «Клінічна характеристика обстежених хворих, методи дослідження та статистичного аналізу»** містить чітко сформульовані критерії включення/виключення пацієнтів у дослідження, детальний аналіз їх основних клінічних характеристик, включаючи вік, стать, фактори ризику, коморбідну патологію, особливості аритмологічного статусу у разі ФП, опис чотирьох етапів дизайну дослідження, перелік методів обстеження хворих і статистичного обробки первинних даних.

Представлена робота виконана в КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології” впродовж 2018-2022 років. В процесі дослідження із 118 хворих були сформовані дві групи – основна (89 пацієнтів з ГХ II стадії і різними клінічними варіантами ФП та група порівняння (29 пацієнтів з ГХ II стадії без ФП, яка була виключена за анамнестичними даними і результатами холтерівського моніторингу ЕКГ). Розподіл за віком та статтю засвідчив відсутність статистично значимої неоднорідності за цими показниками в групах порівняння.

Дизайн дослідження передбачав комплекс сучасних інформативних методів обстеження, серед яких: загально-клінічне дослідження; ЕКГ в 12 стандартних відведеннях; холтерівське (24-годинне) моніторування ЕКГ; ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах; опитувальники для оцінки якості життя - SF-36 і MLHFQ, лабораторні методики (NT-proBNP, ST2, загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої і низької щільності, креатинін), статистичні методи (варіаційна статистика; методи порівняння - t-test Стьюдента,  $\chi^2$ -test і one-way ANOVA & LSD test; кореляційний аналіз - Spearman Rank Order Correlation і множинна лінійна регресія - Multiple Linear Regression).

**Розділ 3** присвячений аналізу варіабельності у плазмі крові пацієнтів з ГХ середніх величин NT-proBNP і стимулюючого фактора росту, що експресується геном 2 (ST2), залежно від наявності ФП, її клінічного варіанту та різних клінічних характеристик. Доведено, що незалежно від наявності аритмії, у хворих на ГХ II ст відсутня значима асоціація рівня NT-proBNP зі статтю пацієнта. В осіб з ФП (але не в групі пацієнтів з ГХ без ФП) доведено достовірне збільшення середньої величини цього біомаркеру в молодих, порівняно з пацієнтами середнього і похилого віку. При відсутності залежності рівня NT-proBNP та ФП, її клінічним варіантом і такими характеристиками, як тривалість анамнезу ФП, клас за EHRA та частота нападів, виявлено достовірні взаємозв'язки цього біомаркеру з тривалістю гіпертензивного анамнезу, ФК стенокардії та ФК ХСН за NYHA. Зниження рівня NT-proBNP реєструється у разі аліментарно-конституційного ожиріння і збільшення ІМТ, але збільшується при ГЛШ та у разі зменшення величини ШКФ, розрахованої за формулою СКД-ЕРІ. Щодо ST2, то істотно найвищий його рівень спостерігається у хворих з пароксизмальною і постійною формою ФП. Значення цього показника також асоціюється з наявністю супутньої хронічної коронарної хвороби, величиною ФК ХСН за NYHA, такими чинниками ризику як ПАТ > 60 мм рт. ст., ЦД 2 типу, атерогенна дисліпідемія та тяжкий клінічний перебіг аритмії (клас за EHRA).



**У розділі 4** викладено результати аналізу особливостей структурно-функціонального стану міокарда за даними ЕхоКГ-дослідження, циркадної регуляції ЧСС і характеру порушень серцевого ритму та провідності, залежно від наявності ФП, її клінічного варіанту, рівнів NT-proBNP і ST2.

У пацієнтів з ГХ II стадії доведена щільна асоціація аритмії з більш тяжким структурним ремоделюванням правих відділів серця; постійної форми ФП (на відміну від пароксизмальної і персистуючої) - зі зменшенням скоротливої здатності міокарда (ФВ) і зростанням частоти випадків трикуспідальної недостатності, а також з більш тяжким структурним ремоделюванням ЛШ (зокрема, збільшенням величини ТЗСЛШд, іММЛШ, частоти випадків КГ та зменшенням ЕГ ЛШ), порівняно з пароксизмальною ФП. Доведено, що відносно високий ( $\geq 810$  нг/л) рівень NT-proBNP асоціюється із суттєвим збільшенням величини обох передсердь та їх індексів (ЛП, іЛП, ПП, іПП), Т ЛА, частоти випадків КГ і зменшенням величини КДР ЛШ. Продемонстрована відсутність будь-яких достовірних змін ЕхоКГ-показників, залежно від рівня ST2 у плазмі.

При аналізі циркадної регуляції ЧСС і характеру порушень серцевого ритму та провідності встановлено, що найбільш переконливі зміни в регуляції фонові ЧСС притаманні пацієнтам з постійною формою ФП. У хворих із персистуючою формою ФП реєструється суттєво вища кількість випадків блокад ЛНПГ (порівняно з групою без ФП), в той час як у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП – блокад ПНПГ (порівняно з персистуючою і постійною формою аритмії). Відносно високий рівень NT-proBNP ( $\geq 810$  нг/л) асоційований зі зростанням величини середньо-денної і середньо-добової ЧСС та величини Ці, а також зі збільшенням середньої кількості суправентрикулярних екстрасистол, загальної тривалості епізодів ФП за добу, випадків з ШЕ  $> 100$  за добу та епізодів ББІМ.

**У розділі 5** проведено комплексну оцінку якості життя пацієнтів двох груп за опитувальниками SF-36 (The 36-Item Short Form Health Survey) і MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) на 2-3 день після

госпіталізації в стаціонар. Продемонстровано достовірний зв'язок рівня якості життя пацієнтів ГХ з клінічним варіантом ФП та рівнями біомаркерів у плазмі. Зокрема, доведено, що в пацієнтів з ГХ і ФП відносно високий рівень NT-proBNP у плазмі ( $\geq 810$  нг/л) асоційований зі суттєвим зниженням щоденної активності за рахунок погіршення фізичного та емоційного стану пацієнтів, а відносно високий рівень ST2 у плазмі ( $\geq 27,3$  пг/мл) - із суттєвим зменшенням фізичного функціонування (PF), життєздатності (VT), соціального функціонування (SF); зниженням фізичної (PH) і психічної (MH) компоненти здоров'я за SF-36, а також суттєвим зростанням величини сумарного балу за MLHFQ. Крім того, погіршення фізичної компоненти здоров'я (ФКЗ) за опитувальником SF-36 виявилось пов'язаним з більш тривалим гіпертензивним анамнезом, збільшенням вмісту біомаркеру ST2 у плазмі та наявністю концентричної моделі ЛШ, психічної компоненти - ітжесзі збільшенням вмісту біомаркеру ST2 у плазмі і величини середньо-нічної ЧСС за даними ХМ ЕКГ.

**У розділі 6** представлені результати множинного лінійного регресійного аналізу з наступним моделюванням клінічних профілів пацієнтів. Доведено, що в пацієнтів ГХ і ФП, незалежно від її клінічного варіанта, при рівні  $ST2 > 19,8$  нг/л можливо передбачити наступний клінічний портрет: клінічні та інструментальні ознаки супутньої ХКХ: стенокардія напруги I-III ФК (ВШП=2,3); ХСН з ФК  $\geq 2$  за NYHA (ВШП=2,8); супутній ЦД 2 типу (ВШП=0,6); гемодинамічне перевантаження ПШ, зниження якості життя за рахунок фізичної компоненти здоров'я (PH  $< 51$  балів), визначеної за опитувальником SF-36 (ВШП=3,3).

При досягненні рівня NTpro-BNP в плазмі  $> 485$  нг/л можливо передбачити наступний клінічний портрет: гіпертензивний анамнез  $> 12$  років (ВШП=1,1), гіпертрофія ЛШ (ВШП=1,9); збільшення ПП  $> 36$  мм (ВШП=2,6); зростання ЧСС ден  $> 110$  за 1 хв при ХМ ЕКГ (ВШП=1,6); зменшення величини ШКФ  $< 56$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> (ВШП=2,2) і збільшення сумарного балу за MLHFQ  $> 27$  (ВШП=3,1). Домінуючими маркерами є зниження якості життя

за рахунок симптомів ХСН, інструментальні ознаки гемодинамічного перевантаження правих відділів і клінічно значимі кардіоренальні порушення.

**У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** дисертанткою глибоко проаналізовано власні результати у співставленні з даними сучасної літератури, підведено підсумки роботи, окреслені нові положення, які вдалось встановити в процесі виконання роботи, наведено аргументоване обґрунтування виявленим закономірностям і фактам. Викладена у розділі інформація свідчить про глибоке осмислення обраної для власного дослідження наукової проблеми із врахуванням дискусійних питань та перспективних напрямків подальших досліджень.

**Висновки та практичні рекомендації** відповідають отриманим результатам, завданням та меті дисертаційної роботи.

**Список використаних джерел** оформлений згідно бібліографічних вимог та містить достатню кількість сучасних літературних посилань. У додатку А представлено список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

Таким чином, 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 фібриляцією передсердь» відповідає існуючим вимогам та є завершеним науковим дослідженням, результати якого становлять наукову новизну, мають теоретичне і практичне значення.

**Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати представленого дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до впровадження у наукову і навчальну роботу кафедр ЗВО, які здійснюють підготовку здобувачів вищої освіти зі спеціальності «Медицина», проводять навчальну діяльність з метою підвищення кваліфікації лікарів-

інтерністів (кардіологів, аритмологів, терапевтів, сімейних лікарів), а також можуть бути використані у практичній роботі закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на ГХ II ст та ФП.

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.**

Представлена дисертаційна робота за актуальністю обраної теми, обсягом проведених досліджень, обґрунтованістю висновків, новизною, теоретичним і практичним значенням в цілому заслуговує на позитивну оцінку. Суттєвих зауважень не виявлено, а виявлені неістотні недоліки не знижують наукової цінності дисертаційного дослідження. Зокрема, із незначних зауважень звертають на себе увагу доволі розлогі формулювання назв розділів, деякі невдалі вислови і слова - іншомовні кальки (наприклад «пошагово», «неблагоприємні»); т.з. «механічні» орфографічні, пунктуаційні чи граматичні помилки, вживання тавтології або застарілих аббревіатур (напр. ЦД II типу). Крім того, в тексті не до кінця вивірені всі прийняті дисертанткою скорочення, а низка аббревіатур взагалі не винесена у відповідний перелік.

### **У процесі ознайомлення з матеріалами дисертації виникли наступні запитання до її авторки:**

1. У розділі клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження у критеріях включення/виключення фігурує стан ХСН з акцентом на ФК за NYHA. Чи враховували Ви стадію ХСН?
2. Як, на погляд авторки дисертаційного дослідження, пояснити асоціацію підвищеного рівня NT-proBNP у плазмі крові хворих на ГХ та ФП зі зменшенням величини ШКФ, розрахованої за формулою СКД-ЕРІ?
3. Чи вивчалась у дослідженні роль куріння (поряд з іншими факторами ризику - дисліпідемія, ЦД, ХХН...), на варіабельність рівнів біомаркерів у пацієнтів з ГХ та ФП, клінічні форми ФП та якість життя хворих? Якщо

так, то які асоціації були виявлені і чи впливали вони на моделювання клінічних портретів пацієнтів?

### **Відсутність(наявність) порушень академічної доброчесності.**

Рукопис дисертаційної роботи 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» перевірено на плагіат. Згідно експертного висновку Комісії з виявлення та запобігання академічного плагіату у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова унікальність роботи станом на 14.12.2023 становить 88,7% (перевірено програмним засобом «UNICHECK»). Таким чином, дисертаційна робота Закревської Марини Михайлівни є оригінальною завершеною науковою працею.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

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 фібриляцією передсердь» є оригінальною завершеною науковою працею, основні положення якої відображені у достатній кількості опублікованих праць у фахових вітчизняних виданнях, та обговорені на медичних форумах різних рівнів. Результати дисертаційного дослідження розширюють сучасні уявлення про роль біомаркерів NTpro-BNP і ST2 у розвитку несприятливих клінічних портретів пацієнтів з ГХ та ФП, та дозволяють використовувати досягнення їх відповідних граничних рівнів в якості достовірних прогностичних маркерів і проводити вчасну корекцію базової терапії хворих.

Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні, за актуальністю теми, обсягом виконаного

дослідження, достовірністю отриманих результатів та висновків, 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 заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

**Завідувачка кафедри сімейної  
медицини ФДПО Львівського  
національного медичного університету  
імені Данила Галицького  
доктор медичних наук, професор**

  
**Т. М. Соломенчук**

**Вчений секретар**



  
**С.П. Ягело**