

## **РЕЦЕНЗІЯ**

**офіційного рецензента,**

**доктора медичних наук, професора, професора ЗВО кафедри  
пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова РАСПУТІНОЇ Лесі Вікторівни на  
дисертаційну роботу МАСЛЮК Юлії Юріївни на тему: «Роль біомаркерів  
фіброзу в прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда в  
пацієнтів із гіпертонічною хворобою без/та в поєднанні ішемічною  
хворобою серця», представлену до захисту в разову спеціалізовану вчену  
раду**

**ДФ 05.600.173 при Вінницькому національному медичному університеті  
ім. М.І. Пирогова, яка створена відповідно до наказу ректора ЗВО  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 74 від 01 травня 2026 року на підставі  
рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова протокол № 10 від  
30 квітня 2026 року з правом прийняття до розгляду та проведення  
разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії  
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

### **Ступінь актуальності обраної теми.**

Порушення ритму серця становлять одну з актуальних проблем сучасної медицини. Їх різноманіття, частота діагностики, симптомність та інколи вплив на прогноз сприяють вивченню цієї проблеми тривалий час, як і вивчення особливостей перебігу, механізмів розвитку та лікування при різних причинах аритмій. Серед найбільш частих причин порушень ритму слід виділити ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу. Ці нозології, що серед серцево-судинних захворювань є найчастішими, вносять суттєву роль у виникненню різних аритмій. Зокрема, ІХС призводить до майже 70-80 % випадків раптової серцевої смерті. У пацієнтів ІХС та ГХ та особливо при їх поєднанні, структурне ремоделювання міокарду та іонних каналів призводить до виникнення фібриляції передсердь та шлуночкових порушень ритму та

підвищує ризик раптової серцевої смерті у цих пацієнтів. Поняття електричної нестабільності міокарда, що лежить в основі порушень ритму серця особливо несприятливими є у пацієнтів з органічним субстратом, наприклад при ІХС чи ГХ. Особливу увагу заслуговує вивчення предикторів та прогнозування виникнення порушень ритму. Безумовно, певний науковий інтерес представляє вивчення ролі біомаркерів фіброзу у прогнозуванні виникнення порушень ритму у пацієнтів ІХС, ГХ та їх поєднаним перебігом. Враховуючи значне поширення ІХС, ГХ та їх поєднання, значення порушень ритму, запропонована наукова робота є актуальною та суттєво розширює існуючі знання щодо можливості прогнозування на основі одночасного вивчення декількох маркерів фіброзу міокарда та їх співставлення з клінічними параметрами.

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

Робота представлена у вигляді завершеного наукового дослідження і виконана на високому науковому рівні. Для досягнення мети, а саме покращити прогнозування ранніх проявів ЕНМ шлуночків і перебігу захворювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) без/та з КХС на підставі оцінки зв'язку біомаркерів фіброзу (альдостерону, галектину-3 (гал-3) і ТФР- $\beta$ ) з частою ШЕ, різними клінічними характеристиками, характером анатомічного ураження коронарних артерій (КА) і структурно-функціональним станом міокарда ЛШ та визначення клінічних портретів пацієнтів для високих рівнів маркерів і предикторів виникнення ЕНМ, дисертанткою були сформульовані відповідні завдання та визначений дизайн дослідження. Кількість клінічних спостережень є достатньою для отримання достовірних наукових висновків. Авторка проаналізувала дані 120 пацієнтів із ГХ з/та без супутньої КХС з/та без частої ШЕ, верифікованої за даними холтерівського моніторування ХМ ЕКГ. Пацієнтів було розділено на 4 групи для подальшого аналізу, групи були репрезентативними, що дозволило коректно провести статистичний аналіз та зробити висновки.

Всім пацієнтам виконано загальноклінічне дослідження: антропометричні; лабораторні; ХМ ЕКГ; серед інших методів - інвазивна КВГ та ЕхоКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах. стандартну 12 каналну ЕКГ, коронароангіографію, ехокардіографію та всім пацієнтам був визначений вміст біомаркерів в плазмі: альдостерону, гал-3 і TGF- $\beta$ 1. Методи обстеження відповідають стандартам діагностики ГХ, ІХС, порушень ритму серця.

Статистична обробка інформації проведена з використанням сучасних методичних підходів та програмного забезпечення, що дозволяє отримані висновки вважати цілком закономірними.

Висновки ґрунтуються на достатньому масиві даних, відповідають поставленим завданням, практичні рекомендації можуть бути втілені у роботі спеціалізованих відділень та є практично-орієнтованими. Дане дослідження доповнює отримані іншими дослідниками дані щодо прогнозування ранніх проявів електричної нестабільності міокарда шлуночків і перебігу захворювання в пацієнтів із ГХ без/та з ІХС на підставі оцінки зв'язку біомаркерів фіброзу та клінічних показників.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова "Моно- та полімаркерна стратифікація захворювань серцево-судинної системи у поєднанні з різними ко- та поліморбідними станами, оцінка ефективності лікування" (термін виконання - 2025-2030 роки, № державної реєстрації 0125U003725), співвиконавцем якої є дисертантка.

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради ВНМУ ім. М.І.Пирогова (протокол № 2 від 28 листопада 2017 року).

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць. Основні матеріали дисертаційного дослідження оприлюднено у вигляді семи статей у наукових фахових виданнях України. П'ять статей додатково висвітлюють матеріали даної роботи (одна стаття у фаховому виданні України, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus; три статті огляди літератури у фахових виданнях України та 1 стаття надрукована у міжнародному науковому

журналі); 3 тез доповідей представляють наукове дослідження у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових форумів.

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

Розширено наукові уявлення та доповнено дані щодо покращення прогнозування ранніх проявів електричної нестабільності міокарда шлуночків і перебігу захворювання у пацієнтів із ГХ та супутньою ІХС. Показано, що в пацієнтів із ГХ має місце поєднання ознак електричної нестабільності міокарда шлуночків і передсердь, що підтверджується реєстрацією частоті ШЕ і суправентрикулярної екстрасистолії за даними ХМ ЕКГ. Підтверджено, що електричної нестабільності міокарда шлуночків супроводжується підвищеною активністю симпатoadреналової системи та порушенням циркадної вегетативної регуляції серцевого ритму. Підтверджений факт зв'язку ранніх ознак електричної нестабільності міокарда шлуночків з більш тяжкими анатомічними ураженнями коронарних артерій, збільшенням випадків багатосудинних уражень і обструктивної ІХС. Вперше показано, що сумарний бал ураження коронарних артерій за даними КВГ у пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС виявляє значимий ранговий кореляційний зв'язок із чоловічою статтю, функціональним класом стенокардії, тривалістю ШЕ у роках, наявністю алоритмії та добовою кількістю суправентрикулярних та ШЕ за даними ХМ ЕКГ.

Уперше доведена одновекторність патофізіологічних зв'язків альдостерону, гал-3 і ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів із ГХ, що характеризується асоціацією всіх маркерів із супутніми ІХС, частою ШЕ та ожирінням, віком пацієнтів, стадією СН, кількістю застосованих антигіпертензивних препаратів та застосуванням деяких препаратів. Визначені відносні ризики для маркерів фіброзу міокарда: альдостерону, гал-3 і ТФР- $\beta$ 1. Дисертанткою визначені клінічні критерії високого ризику біомаркерів фіброзу в плазмі у пацієнтів із ГХ та показані можливі клінічні портрети пацієнтів при цих рівнях. Визначені

незалежні предиктори ранніх проявів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ, такі як сумарний бал ураження КА  $\geq 5$ , вміст альдостерону в плазмі, гал-3  $> 3,7$  нг/мл ТФР- $\beta$ 1 та розрахована інформативність прогнозування за незалежними предикторами та їх комбінаціями. Оpubліковані праці здобувачки виконані та підготовлені на високому науковому рівні і базуються на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень та відображають основні результати досліджень.

***Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.***

Дисертація є завершеною науковою працею, яка присвячена покращенню прогнозування ранніх проявів електричної нестабільності міокарда шлуночків і перебігу захворювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) без/та з КХС на підставі оцінки зв'язку біомаркерів фіброзу (альдостерону, галектину-3 (гал-3) і ТФР- $\beta$ ) з частою ШЕ, різними клінічними характеристиками, характером анатомічного ураження коронарних артерій і структурно-функціональним станом міокарда ЛШ та визначення клінічних портретів пацієнтів для високих рівнів маркерів і предикторів виникнення електричної нестабільності міокарда. Для вирішення цієї мети були сформульовані завдання, розроблений дизайн дослідження, визначено групи пацієнтів для включення в дослідження та розподіл пацієнтів на групи. Кількість пацієнтів та їх розподіл був достатній для аналізу. Отриманий матеріал статистично опрацьований, що дозволило авторці зробити висновки, які відображають результати роботи та відповідають завданням дисертаційного дослідження. Практичні рекомендації витікають з тексту дисертації.

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

Дисертанткою сформульовано мета та завдання дослідження, розроблено дизайн дослідження, сформовано групи дослідження. Для виконання поставленого завдання дисертантка застосовувала сучасні методи дослідження: загально клінічні (скарги, анамнез, об'єктивний огляд, дані амбулаторних і стаціонарних карт); антропометричні (ріст, маса тіла); лабораторні (біохімічний аналіз крові – загальний аналіз крові, ліпідний спектр крові, глюкоза, креатинін; імуноферментний аналіз - плазмові концентрації альдостерону, гал-3 і ТФР- $\beta$ 1); інструментальні (ЕКГ, ХМ ЕКГ, ЕхоКГ; розрахункові (індекс маси тіла (ІМТ)); що цілком є обґрунтованими та доцільними для вирішення всіх задач. Статистичний аналіз (критерій Shapiro–Wilk W-test; критерій Manna-Whitney і Kruskal-Wallis ANOVA & mediantest, критерій  $\chi^2$ , t-testione-way ANOVA і LSD test, ранговий кореляційний аналіз Спірмена, дискримінантний аналіз, множинна логістична регресія) є коректним та сучасним. Дисертантка володіє сучасними знаннями щодо інтерпретації результатів досліджень. Протокол дослідження затверджений комісією з біомедичної етики ЗВО Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (протокол № 8 від 05 жовтня 2017 року).

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

Розширено наукові уявлення та доповнено дані щодо покращення прогнозування ранніх проявів ЕНМ шлуночків і перебігу захворювання у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та ІХС. Доповнені дані про те, що ЕНМ шлуночків супроводжується підвищеною активністю симпатoadреналової системи та порушенням циркадної вегетативної регуляції серцевого ритму. Доведено, що ранні прояви ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ, крім частої ШЕ, можуть визначатись екстрасистолією високих градацій.

Підтверджений факт зв'язку ранніх ознак ЕНМ шлуночків з більш тяжкими анатомічними ураженнями КА, показано, що сумарний бал ураження КА за даними КВГ у пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС має значимий ранговий кореляційний зв'язок із чоловічою статтю ( $R=0,28$ ), функціональним класом

(ФК) стенокардії ( $R=0,33$ ), тривалістю ШЕ у роках ( $R=0,71$ ), наявністю алоритмії ( $R=0,27$ ) та добовою кількістю СЕ ( $R=0,54$ ) і ШЕ ( $R=0,63$ ) за даними ХМ ЕКГ.

Авторкою продемонстровано одновекторність патофізіологічних зв'язків альдостерону, гал-3 і ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів із ГХ, що характеризується асоціацією з низкою клінічних, лабораторних чинників. Уперше вивчені клінічні критерії відносно високого ризику біомаркерів фіброзу та визначені незалежні предиктори ранніх проявів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ.

У роботі встановлено клінічні портрети пацієнтів з ВВР біомаркерів фіброзу (альдостерон  $> 153$  пг/мл, гал-3  $> 2,5$  нг/мл і ТФР- $\beta$ 1  $> 222$  пг/мл). Авторкою оцінені значення кожного з маркерів фіброзу та визначено прогностичне значення комбінації всіх 3-х маркерів, що вивчались.

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

Результати дослідження Маслюк Юлії Юріївни рекомендуються до подальшого впровадження у лікувально-діагностичний процес закладів первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги, а саме в практичну діяльність лікарів-кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів, також у навчальний процес кафедр внутрішньої та сімейної медицини, кафедр післядипломної освіти закладів вищої медичної освіти України.

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

Представлений рукопис дисертації та тексти наукових публікацій перевірено за допомогою антиплагіатної інтернет-системи «StrikePlagiarism.com». Показано оригінальність тексту (на 87,22 % не виявлено плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності). Фіксувались деякі збіги з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноновживаними фразами.

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

Дисертаційна робота Маслюк Юлії Юріївни на тему: **«Роль біомаркерів фіброзу в прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою без/та в поєднанні ішемічною хворобою серця»**, 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 важливої науково-практичної задачі сучасної кардіології відносно покращення прогнозування розвитку електричної нестабільності міокарда у пацієнтів гіпертонічною хворобою з/та без ІХС.

Таким чином, результати проведеного дослідження мають суттєве значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують його проведення і свідчать про виконання особисто здобувачем. За основними змістовними ознаками, науковим і практичним наповненням, дисертація 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 зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Маслюк Юлія Юріївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний рецензент**

**д.мед.н., професор,**

*професор ЗВО кафедри  
пропедевтики внутрішньої медицини  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова*

*Леся РАСПУТІНА*