

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,  
завідувача кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини  
невідкладних станів ФПДО ДНТ «Львівський національний  
медичний університет імені Данила Галицького»,**

**Соломенчук Тетяни Миколаївни**

**на дисертаційну роботу 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 МАСЛЮК ЮЛІЇ ЮРІЇВНИ на здобуття ступеня доктора  
філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»  
за спеціальністю 222 «Медицина»**

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

Артеріальна гіпертензія (АГ), коронарна хвороба серця (КХС) та їх ускладнення становлять основну частку серцево-судинної захворюваності, а також головну причину кардіоваскулярної смертності людей в усьому світі. Патогенез розвитку і прогресування цих захворювань пов'язаний з процесами структурного ремоделювання основних органів-мішеней (артерій, міокарда тощо), що відбуваються в тому числі внаслідок виникнення явищ фіброзу. Фібротичні зміни в міокарді, які призводять до заміни здорових кардіоміоцитів на сполучно-тканинні елементи, супроводжуються дисфункцією фібробластів, вивільненням факторів росту, порушенням синтезу і деградації колагену, виділенням надмірної кількості білків екстрацелюлярного матриксу та формуванням функціонального і структурного субстрату аритмій. Структурна

гетерогенність міокарда, яка зумовлює її електричну нестабільність, у свою чергу стає патофізіологічною основою розвитку фатальних аритмій та раптової серцевої смерті. У зв'язку з цим велика увага науковців зосереджена на вивченні біомаркерів фіброзу міокарда (альдостерону, галектину-3 (гал-3), трансформуючого фактору росту- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1)) - як альтернативи морфологічній ідентифікації вогнищ фіброзу (склерозу), та відповідно - електричної нестабільності міокарда у взаємозв'язку з показниками його структурно-функціонального стану за даними Ехо-КГ, Холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) та коронароангіографії (КАГ), виявлення яких дозволяє здійснювати ранню оцінку ризиків прогностично несприятливих аритмій та раптової серцевої смерті.

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

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

Спільно з науковим керівником визначені ідея, ключові напрямки, мета і завдання дослідження, дизайн, обрані методи дослідження. Дисертантка особисто провела аналіз наукової літератури і набір пацієнтів шляхом безпосередньої участі в їх обстеженні, заповненні протоколів дослідження і електронної матриці даних. Авторка роботи провела статистичний аналіз та систематизацію отриманих даних, здійснила їх узагальнення, сформулювала висновки і практичні рекомендації. Дисертанткою самостійно підготовлено наукові статті і тези до друку, забезпечено впровадження результатів дослідження та розроблених рекомендацій у практику. Запозичень ідей співавторів не було.

Таким чином, дисертаційна робота Маслюк Юлії Юріївни відповідає існуючим вимогам та є завершеним науковим дослідженням, результати якого становлять наукову новизну, мають теоретичне і практичне значення.

За матеріалами дослідження опубліковано 15 наукових праць. Здобувачкою опубліковано 12 статей, серед них: 7 висвітлюють основні матеріали дослідження у фахових виданнях рекомендованих МОН України; 5 статей додатково відображають результати роботи (одне у фаховому виданні України категорії А (Scopus), 3 статті у фахових виданнях України представляють огляди літератури, одна стаття опублікована у закордонному виданні); 3 тез доповідей у матеріалах конференцій.

Дисертаційна 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”.

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

Дисертанткою істотно розширено наукові уявлення та отримано нові дані щодо покращення прогнозування ранніх проявів ЕНМ шлуночків і перебігу захворювання у пацієнтів із ГХ з/та без супутньої КХС. Зокрема, доведено, що у пацієнтів ГХ найчастіше виникає поєднання електричної нестабільності міокарда і шлуночків і передсердь, що підтверджується реєстрацією частоті ШЕ і суправентрикулярної екстрасистолії (СЕ) за даними ХМ ЕКГ. Підтверджено, що ЕНМ шлуночків супроводжується підвищеною активністю симпатoadреналової системи та порушенням циркадної вегетативної регуляції серцевого ритму.

Розширено уявлення про асоціацію ранніх ознак ЕНМ шлуночків з більш тяжкими багатосудинними ураженнями КА при КХС. З’ясовано, що в пацієнтів із ГХ супутня КХС асоційована з більш низькою фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ), збільшенням індексу маси міокарда ЛШ (ММЛШ та іММЛШ, відповідно) та зростанням випадків із кальцифікацією аортального клапана.

Проаналізовані патофізіологічні зв'язки альдостерону, гал-3 і ТФР- $\beta$ 1 у пацієнтів із ГХ і доведено їх асоціацію із супутніми КХС, частою ШЕ і ожирінням, віком пацієнтів, стадією СН, інтенсивністю відповідної фармакотерапії. Вперше показано, що рівень альдостерону  $> 153$  пг/мл, гал-3  $> 2,5$  нг/мл і ТФР- $\beta$ 1  $> 222$  пг/мл у плазмі при ГХ асоційований з ознаками симпатoadреналової активації, порушеннями вегетативної регуляції серцевого ритму та зростанням електричної нестабільності міокарда передсердь і шлуночків. Водночас, виявлені рівні біомаркерів фіброзу є основою для формування різних клінічних фенлотипів пацієнтів.

Вперше визначені незалежні предиктори ранніх проявів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ: сумарний бал ураження КА  $\geq 5$ , вміст альдостерону в плазмі  $\geq 225$  пг/мл, гал-3  $> 3,7$  нг/мл і ТФР- $\beta$ 1  $\geq 275$  пг/мл, розрахована інформативність прогнозування за незалежними предикторами та їх комбінаціями.

Результати роботи достатньо широко представлені та апробовані на міжнародних наукових форумах, а також висвітлені у публікаціях.

Таким чином, дисертаційне дослідження **Маслюк Юлії Юрїївни «Роль біомаркерів фіброзу в прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою без/та в поєднанні з ішемічною хворобою серця»** виконане на сучасному 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.

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

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань авторкою дисертаційної роботи проведено відкрите когортне одномоментне порівняльне клінічного дослідження за участі 120 пацієнтів із ГХ з/та без супутньої КХС з/та

без частої шлуночкової екстрасистоїї (ШЕ), верифікованої за даними ХМ ЕКГ. Дослідження проведене згідно основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Протокол дослідження затверджений комісією з біомедичної етики ЗВО Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (протокол № 8 від 05 жовтня 2017 року). З усіма учасниками були підписані інформовані згоди. Дисертанткою опрацьовано оригінальний дизайн дослідження, затверджений комісією з питань етики ВНМУ, чітко сформульовані критерії включення та виключення пацієнтів, що дозволило отримати достовірні дані.

Дисертаційне дослідження відзначається високим рівнем наукової обґрунтованості, методологічних підходів до її виконання і практичного значення. Статистична обробка одержаних первинних даних відповідає сучасним вимогам до наукових досліджень в галузі медицини і проведена згідно рекомендацій “*Статистичний аналіз у медичних дослідженнях*” (2019) кафедри медичної статистики Національного університету охорони здоров’я України ім. П.Л. Шупика) за допомогою сучасних програмних пакетів - Excel 2019, Statistica for Windows v. 12.6 (StatSoft, Inc., USA). Узагальнення отриманих результатів та їх інтерпретація є коректними, а первинна документація повністю узгоджується із даними, наведеними в дисертаційній роботі, що підтверджує її високу наукову цінність.

Дисертація відповідає паспорту спеціальності «Медицина» і профілю одноразової спеціалізованої вченої ради.

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

Для досягнення поставленої мети були використані сучасні методи діагностики, а саме: добовий ЕКГ-моніторинг, ЕхоКГ з доплерографією, КВГ, найновітніші біомаркери фіброзу. Підбір осіб, що включались у

обстежувані групи відповідав рекомендаціям Всеукраїнської асоціації кардіологів та Європейської спілки кардіологів(ESC) (2021). Для математичної обробки отриманих під час виконання роботи даних авторка творчо використала сучасні програмні продукти.

Таким чином, можна стверджувати, що авторка оволоділа методологією наукової діяльності, що забезпечило високий рівень виконання дослідження.

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

Дисертанткою істотно розширено наукові уявлення щодо маркерів фіброзу та ЕНМ шлуночків і перебігу захворювання у пацієнтів із ГХ з/та без супутньої КХС.

Дисертанткою обґрунтована діагностична цінність та доцільність включення в алгоритм обстеження хворих на КХС, АГ та ШЕ біомаркерів фіброзу для верифікації ризику електричної нестабільності міокарда. В роботі встановлено можливі клінічні портрети пацієнтів за їх рівнями. Отримані в дослідженні дані щодо ролі біомаркерів фіброзу дозволяють використовувати їх визначення з метою раннього прогнозування ЕНМ шлуночків і високого ризику РСС у пацієнтів із ГХ, та для розробки відповідних фармакологічних заходів профілактики цього стану.

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

Структура дисертації **Маслюк Юлії Юріївни** повністю відповідає сучасним вимогам МОН України до дисертацій на здобуття ступеня PhD. Дисертаційна робота написана державною мовою та має чітку, логічну структуру. Загальний обсяг рукопису становить 259 сторінок, основної частини – 236 сторінок. Робота включає всі обов'язкові компоненти: вступну частину, огляд літератури, опис дизайну дослідження, клінічну характеристику хворих та опис методів дослідження, 4 розділи власних результатів, аналітичне їх узагальнення, висновки та рекомендації для практичної медицини. Список

літератури є сучасним, містить 239 джерел (41 кирилицею та 198 латиницею), що свідчить про глибоке вивчення авторкою найновіших сучасних наукових тенденцій. Результати власного дослідження інформативно проілюстровані у 50 рисунках та 22 таблицях, що полегшують візуальне сприйняття отриманих даних.

**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** дисертантка розкриває наукову проблему через призму актуальності, формулює чітку мету та конкретні завдання. Наведено відомості про наукову новизну, практичне значення та впровадження результатів, особистий внесок здобувачки.

**Розділ 1 «Огляд літератури»** демонструє системний підхід до вивчення проблеми електричної нестабільності міокарда в сучасній терапевтичній практиці. В огляді наведені сучасні погляди на клінічні прояви, патофізіологічні передумови, критерії інструментальних методів дослідження структурно-функціонального ремоделювання міокарда пацієнтів з КХС, ГХ та аритміями, ризики серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з ЕНМ в цій когорті хворих, роль біомаркерів фіброзу в прогнозуванні ураження серцево-судинної системи та електричної нестабільності міокарда. 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 «Матеріал та методи дослідження»** містить чітко сформульовані критерії включення/виключення пацієнтів у дослідження, детальну клінічну характеристику вибірки пацієнтів, опис методів дослідження і статистичного аналізу, що використовувались з дотриманням відповідних засад біоетики.

**Розділ 3** присвячений комплексному аналізу показників Холтерівського моніторування ЕКГ в загальній вибірці хворих з ГХ та в окремих клінічних групах пацієнтів залежно від наявності/відсутності супутньої КХС і частоті ШЕ. Продемонстровано, що в пацієнтів із ГХ без супутніх КХС і частоті ШЕ, порівняно з іншими клінічними групами, визначається більш досконалий хронотропний резерв і фізіологічна вегетативна адаптація упродовж доби, а часта ШЕ при ГХ і/або КХС асоційована зі зростанням кількості надшлуночкових екстрасистол за добу/1 год при відсутності епізодів суправентрикулярних тахікардій/тахіаритмій.

**Розділ 4** присвячений вивченню характеру анатомічного ураження коронарного русла за даними КАГ і структурно-функціонального стану міокарда за даними Ехо-КГ у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутньої коронарної хвороби серця і частоті шлуночкової екстрасистоїї. Доведена відсутність специфічних змін ЕхоКГ-показників у пацієнтів із ГХ залежно від наявності частоті ШЕ; а наявність поєднання АГ і КХС асоційована з більш частою реєстрацією кальцифікації стулок АК. У осіб з КХС, ГХ та ШЕ група пацієнтів із ГХ, супутньою КХС і частотою ШЕ, серед всіх інших клінічних груп, виявлено найбільш тяжкі порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ, збільшення відносних розмірів та вищу частоту реєстрації ексцентричної ГЛШ.

У **розділі 5** представлено ґрунтовний аналіз характеру змін маркерів фіброзу (альдостерону, галектину-3 і ТФР- $\beta$ 1) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у взаємозв'язках з різними клінічними характеристиками пацієнтів та показниками структурно-функціонального стану міокарда даними Холтерівського моніторування, Ехо-КГ та КАГ. Проаналізовано клінічні асоціації для кожного з досліджуваних біомаркерів.

**Розділ 6** містить аналіз клінічних портретів пацієнтів із гіпертонічною хворобою, залежно від рівнів біомаркерів фіброзу. У розділі наведено критерії незалежних предикторів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ з висвітленням їх чутливості та специфічності. Проведено аналіз використання комбінації кількох біомаркерів для підвищення інформативності прогнозування ЕНМ.

У розділі 7 здобувачка здійснює комплексний аналіз власних даних у співставленні з результатами міжнародних досліджень, підводить підсумки роботи, окреслює новизну окремих положень дисертаційної роботи, наводить аргументоване обґрунтування виявленим закономірностям і фактам. Викладена у цьому розділі інформація свідчить про глибоке осмислення обраної дисертанткою наукової проблеми із врахуванням дискусійних питань та перспективних напрямків подальших досліджень. Дисертація завершується логічно обґрунтованими **висновками**, практичними рекомендаціями та списком використаних джерел, що містить достатню кількість сучасних літературних посилань.

Особливо слід відзначити високу якість цифрової складової дисертації, відображеної в таблицях і малюнках.

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

Результати дисертаційної роботи становлять значний практичний інтерес з точки зору їх впровадження у наукову і навчальну роботу кафедр ЗВО, які здійснюють підготовку здобувачів вищої освіти зі спеціальності «Медицина», проводять освітню діяльність з метою підвищення кваліфікації лікарів-інтерністів (кардіологів, спеціалістів з функціональної діагностики, терапевтів, сімейних лікарів), а також з точки зору використання результатів дослідження у практичній роботі закладів охорони здоров'я, що надають допомогу хворим кардіологічного профілю, зокрема пацієнтам з ГХ, КХС та аритміями.

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

За актуальністю обраної теми, поставленими завданнями, використаними методами і методологією, обсягом проведених досліджень, обґрунтованістю висновків, новизною, теоретичним і практичним значенням представлена до захисту дисертаційна робота в цілому заслуговує на позитивну оцінку. Суттєвих

зауважень не виявлено. Із незначних зауважень звертають на себе увагу поодинокі невдалі вислови і слова (напр. «алкогольний чинник», «негативний вплив алкоголю»); деякі невивірені скорочення, т.з. «механічні» орфографічні, пунктуаційні та синтаксичні помилки. Виявлені неістотні недоліки не знижують наукової цінності дисертаційного дослідження. Дисертація виконана на високому науковому рівні, проте під час ознайомлення виникли наступні запитання до дисертантки:

1. Протокол ведення пацієнтів з ГХ, ІХС включає аналіз всіх важливих факторів високого серцево-судинного ризику. Чи вивчався Вами вплив куріння і дисліпідемії на рівні біомаркерів фіброзу та електричної нестабільності міокарда? Якщо так, то які результати були виявлені?

2. В роботі описані різні клінічні фенотипи пацієнтів з ГХ і різним рівнем альдостерону, гал-3 і ТФР- $\beta$ 1. Який з них виявився домінуючим в когорті обстежених пацієнтів, та який був особливо сильно пов'язаним з електричною нестабільністю міокарда?

3. В роботі зазначено, що отримані результати відкривають перспективу розробки фармакологічних засобів для профілактики фіброзу та електричної нестабільності міокарда у хворих на ГХ. Які на Ваш погляд лікарські засоби чи групи лікарських засобів могли б патогенетично сприятливо впливати на ці процеси?

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

Фахова перевірка на наявність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності була проведена уповноваженим органом Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України програмним засобом «StrikePlagiarism». Результати перевірки показали відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним на 87,22% та не містить порушень академічної доброчесності, про що видана довідка встановленого зразку.

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

За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в публікаціях дисертаційна робота **Маслюк Юлії Юріївни** «Роль біомаркерів фіброзу в прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою без/та в поєднанні з ішемічною хворобою серця», що виконана під керівництвом професора Іванова В.П., повністю 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 р. зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 341 від 21 березня 2022 р., № 502 від 19 травня 2023 р. та № 507 від 03 травня 2024 р. та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка Маслюк Юлія заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### **Офіційний опонент:**

**доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри сімейної медицини,  
кардіології та медицини невідкладних  
станів ФПДО ДНТ «ЛНМУ  
імені Данила Галицького»**

**Тетяна СОЛОМЕНЧУК**