

ВІДГУК

офіційного рецензента, доктора медичних наук,
професора кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Буковинського державного медичного університету

Ступницької Ганни Ярославівни

на дисертаційну роботу

Чобану Ярослава Васильовича

«Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання
легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми,
метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція»,
представлену в разову спеціалізовану Вчену раду ДФ 76.600.072

Буковинського державного медичного університету

МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань

22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження. Зростання питомої частки пацієнтів похилого та старечого віку на фоні збільшення тривалості життя ставить перед сучасними лікарями проблему полі- та коморбідності, з необхідністю своєчасної діагностики, прогнозування ускладнень за поєданого перебігу декількох захворювань паралельно, і підбір ефективних безпечних індивідуалізованих терапевтичних схем.

Глобальна поширеність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у світі невпинно зростає і згідно прогнозів експертів, ХОЗЛ посідатиме 3 місце у світі серед причин смертності до 2030 року. ХОЗЛ та ІХС є лідерами серед причин смертності та інвалідності по всьому світу вже сьогодні. Наслідки несвоєчасної діагностики ХОЗЛ підкреслюють важливість раннього виявлення для покращення прогнозу хворих. Результати численних досліджень вказують на спільні етіологічні чинники, численні патогенетичні зв'язки між механізмами розвитку та взаємообтяження серцево-судинних захворювань і патології легенів, суттєво вищий ризик ускладнень, а отже,

підтримують потребу розробки ефективних лікувальних стратегій та профілактики цих двох серйозних захворювань.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконане дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету «Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами» (№ 0120U101550).

Тема дисертаційної роботи «Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція» затверджена Вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол №2 від 17.10.2019).

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. У хворих на ХОЗЛ на фоні попередньо існуючої ХКС спостерігається більш виражена симптоматика обох нозологій та суттєвіші ознаки хронічної дихальної недостатності. Дисертантом досліджено актуальні, якісно нові скарги за ХОЗЛ та ХКС (бендопное), підтвержене суттєве погіршення якості життя хворих на фоні поєднання патологій та доведена доцільність застосування ряду специфічних для ХОЗЛ опитувальників у хворих після 40 років з факторами ризику розвитку легеневої патології. Проведена детальна оцінка функції зовнішнього дихання та структурно-функціональних особливостей серця за даними ехокардіоскопії. Вперше проаналізовано вміст eNOS/NOS3 в крові хворих різних клінічних груп і встановлено клінічно значуще підвищення активності низькоінтенсивного системного запального процесу за коморбідності, що може сприяти прискореній прогресії атеросклерозу, дисліпідемії та погіршенню ознак ендотеліальної дисфункції з потенційною неефективністю компенсаторних механізмів. ІХС, ХОЗЛ та їх коморбідне

поєднання відзначаються зниженим рівнем сиртуїну-1, і вперше показано, що концентрація сиртуїну-1 залежить від тривалості хвороби, наявності легеневих ускладнень, і може слугувати маркером важкості та прогресування ХОЗЛ.

4. Нові науково обґрунтовані теоретичні та практичні результати проведених здобувачем досліджень. Подібність клінічних симптомів за патології серця і легень призводить зачасту до гіподіагностики та недооцінки ступеня важкості ХОЗЛ у пацієнтів з ІХС. Важливість отриманих у дисертаційному дослідженні результатів полягає в тому, що створено ефективний бюджетний діагностичний підхід, який дозволяє ефективніше оцінювати перебіг ХОЗЛ у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом. Також, запропоновано сучасні біохімічні маркери, які корелюють з вираженістю клінічної симптоматики ХОЗЛ, структурно-функціональними показниками серцево-судинної системи, показниками системного низько інтенсивного запалення та ендотеліальної дисфункції, а отже, можуть слугувати для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу захворювання. Також, розроблено та апробовано терапевтичну схему із застосуванням препарату «мельдоній», засобу із хорошим профілем переносимості, широким спектром метаболічних ефектів і Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці комплексу діагностичних і лікувальних заходів для пацієнтів із поєднаною патологією. Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Герцаївська ЦРЛ», КНП «Міська клінічна лікарня №3», КНП «Золочівська ЦРЛ», КНП «Заліщицький ЦПМСД», КНП «Герцаївський ЦПМСД», ОКНП «Чернівецька ЛШМД», КНП «Центральна міська клінічна лікарня»).

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

Дана наукова робота є самостійним науковим внеском здобувача. Чобану Ярослав Васильович особисто провів наукове дослідження, яке є основою його дисертаційної роботи. У ході дослідження він сформулював мету та завдання дослідження, провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував сучасну наукову літературу з обраної проблеми, здійснив відбір, клінічне обстеження та спостереження на всіх етапах дослідження за 90 хворими на ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання, а також обстежив 20 осіб контрольної групи. Здобувач сам провів анкетування пацієнтів, створив електронну базу даних та провів статистичний і науковий аналіз результатів.

Здобувач написав всі розділи дисертації, включаючи висновки та практичні рекомендації, і забезпечив їх впровадження в практику. Він також підготував всі наукові публікації і рукопис дисертації. У публікаціях відсутні запозичення ідей чи розробок співавторів, конфлікт інтересів відсутній. Загальний обсяг досліджень, використані методи та результати статистичної обробки даних, які представлені здобувачем, підтверджують обґрунтованість та достовірність основних положень дисертації.

Висновки, які висунув здобувач, відповідають поставленим завданням, логічно пов'язані з результатами його власних клінічних досліджень. Вони сформульовані лаконічно, вірно та повністю відображають суть, наукову новизну, теоретичну і практичну значимість дисертаційної роботи.

6. Оцінка змісту, оформлення і обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертація викладена на 241 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, 6 розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, який містить 272 джерел (33 кирилицею і 239 латиницею) та 9-х додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 198 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 70 таблицями, 29 рисунками.

Анотація (українською та англійською мовами) написана згідно вимог, у ній у стислій формі викладено актуальність теми дисертації, мету, перелічено завдання роботи, згадано застосовані методи дослідження, лаконічно висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У вступі автором послідовно і логічно, обґрунтовано актуальність вибраної теми, чітко і конкретно сформульовано мету і завдання дослідження, показано наукову новизну та практичну значимість та впровадження власних досліджень в практику

У першому розділі «Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: особливості поєданого перебігу. Сучасний стан проблеми (Огляд літератури)» дисертант виклав результати літературного пошуку, повністю висвітлив сучасну наукову інформацію щодо патогенезу досліджуваних патологій, сучасних методів лікування, зазначив сучасні дані щодо особливостей сиртуїну-1, його біологічної ролі за умов норми та патології. Зауваження до розділу: при описі методик, лікування та діагностики можна зменшити кількість цитованих джерел, старших за останні 5 років; в окремих місцях у дужках зазначено занадто велику кількість авторів.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» містить опис дизайну дослідження, критерії включення-виключення пацієнтів. Розділ містить 5 підрозділів, присвячених клінічній характеристиці хворих; критеріям включення, виключення; використаними методами дослідження з детальним описом використаних клінічних, інструментальних, лабораторних та статистичних методик.

Розділ «Клініко – функціональні параметри дихальної системи у пацієнтів з ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому, а також їх поєданому перебігу» складається з 3-х підрозділів, де автор проводить оцінку клінічних проявів ураження дихальної системи, опис даних анкетування згідно

схвалених світовою спільнотою опитувальників щодо стану дихальної системи за ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання. А також проаналізовано якість життя обстеженого контингенту. Окрім того, в останньому підрозділі продемонстровано дослідження функції зовнішнього дихання у пацієнтів обстежуваних груп.

Розділ «Клініко – функціональні параметри серцево - судинної системи у пацієнтів з ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому, а також їх поєднаному перебігу» складається з 2-х підрозділів, який присвячений загальній характеристиці клінічних проявів ураження серцево – судинної системи та аналізу структурно- функціонального стану серця у пацієнтів обстежуваних груп.

Розділ «Аналіз показників ліпідограми, маркерів ендотеліальної дисфункції, системного запалення та сиртуїну-1 при хронічному обструктивному захворюванні легень, хронічному коронарному синдромі та їх поєднанні» складається з 6-х підрозділів і присвячений змінам біохімічних показників у досліджуваних хворих до лікування. У даному розділі автор зосереджується на аналізі рівня сиртуїну-1, високочутливого СРП, ендотеліальної синтази у пацієнтів обстежуваних груп. Окрім того в розділі наведені особливості перебігу ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання залежно від рівня сиртуїну-1, високочутливого СРП та ендотеліальної синтази. Останній підрозділ присвячений вивченню кореляційних зв'язків сиртуїну-1 з іншими вивченими показниками.

У розділі «Можливості терапевтичної корекції хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з хронічним коронарним синдромом» було проведене порівняння ефективності лікування ХОЗЛ в поєднанні з ХКС стандартною терапією та додаванням мельдонію до стандартної терапії. В якості обґрунтування для застосування мельдонію дисертант наводить дані інших дослідників і виробника, згідно яких препарат регулює ряд метаболічних процесів, зокрема, тканинного дихання і

обміну жирних кислот; має виражені антиоксидантні властивості та здатен зменшити окиснювальний стрес, що сприяє зменшенню токсичних продуктів метаболізму і вільних радикалів, усуненню прооксидантно-антиоксидантних розладів, гіпоксії та зумовлених ними патофізіологічних процесів. Наслідком застосування схеми лікування з додатковим призначенням мельдонію до стандартної терапії пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ХКС виявився вищий рівень сиртуїну-1, ЛПВЩ, зниження рівня ендотеліальної синтази, високочутливого СРП, показників ліпідограми, покращення якості життя, ФЗД та структурно-функціонального стану серця.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить узагальнені дані про структуру дисертації та отриманих власних даних та проведено їх співставлення з даними інших вітчизняних та зарубіжних дослідників. Недоліків у визначенні мети й завдань дисертаційного дослідження, методології їх виконання та узагальнення результатів, формулюванні наукової новизни, практичного значення та висновків не виявлено, а незначні помилки є стилістичними, пунктуаційними та не зменшують цінності роботи. Висновки, які наведені в дисертаційному дослідженні, узагальнюють в повній мірі результати проведених досліджень, є обґрунтованими, науково виваженими, відповідають меті і завданням дослідження.

Висновки і практичні рекомендації, запропоновані автором, також впливають із отриманих результатів і мають прикладне значення для практичного застосування для діагностики і лікування ХОЗЛ на фоні ХКС в практиці внутрішньої медицини, кардіології та пульмонології. Використання сучасних методів клініко-інструментальних, лабораторних обстежень роблять висновки автора вагомими і переконливими. У процесі аналізу дисертаційної роботи сформовано декілька зауважень. Необхідно систематизувати та структурувати висновки у дисертації, а також деталізувати опис розподілу груп. У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні і граматичні помилки, поодинокі описки. Вищезазначені

зауваження не стосуються суті та методології роботи, не применшують її наукове і практичне значення.

З метою дискусії запропоновані наступні питання:

1. Чому ви вибрали саме мельдоній у лікуванні цієї групи пацієнтів?
2. Яка роль сиртуину-1 у пацієнтів з ХОЗЛ та ХКС?
3. Чому рівень сиртуину-1 виріс на фоні лікування мельдонієм і яке це має значення для пацієнтів з поєднаною патологією?

7. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій

Результати дисертації викладені в 13 наукових працях, з них – 4 статей, у наукових фахових виданнях, які визначені МОН України, 1 стаття цитується у базі SCOPUS та Web of Science; 9 публікацій - у збірниках наукових праць та матеріалах конференцій. Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу ряду лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Герцаївська ЦРЛ», КНП «Міська клінічна лікарня №3», КНП «Золочівська ЦРЛ», КНП «Заліщицький ЦПМСД», КНП «Герцаївський ЦПМСД», ОКНП «Чернівецька ЛШМД», КНП «Центральна міська клінічна лікарня»). Матеріали дисертаційної роботи використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі кафедрами терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету.

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

Автором Чобану Ярославом Васильовичем особисто була сформована мета роботи, основні завдання та підібрані відповідні завданням методи дослідження. Проаналізовано сучасну наукову літературу за темою дисертації. У повному обсязі виконано опитування, клінічні, інструментальні та лабораторні обстеження за темою дисертаційного дослідження та

проведено статистичну обробку результатів. Результати дослідження вирішують важливе наукове завдання – належну оцінку перебігу ХОЗЛ за ХКС та корекцію ряду клініко-біохімічних відхилень, покращення якості життя хворих шляхом виконання його клінічної частини.

9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

Згідно результатів перевірки та аналізу матеріалів дисертації, підтверджено відсутність ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст, представлений у дисертації Чобану Ярослава Васильовича на тему "Особливості поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція", є оригінальним. Публікації, пов'язані з його темою, також не містять академічного плагіату.

Унікальність дисертаційної роботи Чобану Ярослава Васильовича станом на 21.11.2023 року становить 88,5%. Порушень академічної доброчесності не виявлено (Довідка комісії про проведення первинної експертизи на наявність плагіату Буковинського державного медичного університету, підписана головою Комісії).

10. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація здобувача Чобану Ярослава Васильовича на тему: «Особливості поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція» на здобуття наукового ступення доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина повністю відповідає паспорту

спеціальності «Медицина», а сама дисертаційна робота повністю відповідає профілю одноразової спеціальної вченої ради.

Висновок

За актуальністю, методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їхньої достовірності та повнотою викладу у публікаціях, дисертаційна робота здобувача Чобану Ярослава Васильовича на тему: «Особливості поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: запальні та протизапальні механізми, метаболізм оксиду азоту та їх медикаментозна корекція» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина 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 автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор Чобану Ярослав Васильович виявляє необхідний рівень компетенції та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент,

доктор медичних наук,

професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

Буковинського державного

медичного університету


Ганна Ступницька

Підпис *Ступницька*

Засвідчує

Начальник відділу кадрів

Буковинського державного медичного університету



Ганна Ступницька