

## ВІДГУК

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету

Тащука Віктора Корнійовича

на дисертаційну роботу

Чобану Ярослава Васильовича

«Особливості поєднаного 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.** Тема дисертації актуальна, оскільки згідно GOLD'2023 (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/POCKET-GUIDE-GOLD-2023-ver-1.2-17Feb2023\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/POCKET-GUIDE-GOLD-2023-ver-1.2-17Feb2023_WMV.pdf)) хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) – гетерогенний стан легенів, що характеризується хронічними респіраторними симптомами (задишка, кашель, виділення мокротиння та/або загострення) внаслідок аномалій дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та/або альвеол (емфізема), які спричиняють постійну, часто прогресуючу, обструкцію повітряного потоку і є особливо вразливі до серцевих захворювань, з більшою частотою та поширеністю (особливо в розподілі віку і з поправкою на стать) у порівнянні з пацієнтами без ХОЗЛ [André S. et al. COPD and Cardiovascular Disease/Pulmonology. 2019 May-Jun;25(3):168-176.], а серцеві біомаркери в якості незалежних факторів ризику смертності, такі як С-реактивний протеїн (СРП), фібриноген, натрійуретичний пептид (BNP) і його N-термінальний фрагмент proBNP (NT-proBNP), тропонін і ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) є вищими у пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ, також традиційним і поширеним є страх перед застосуванням  $\beta$ 2-агоністів у

пацієнтів із серцевими розладами і  $\beta$ -адреноблокаторів у пацієнтів із захворюваннями дихальної системи, а отже існує неоптимальне лікування обох констельованих станів, особливо коли вони співіснують, як протилежність пацієнтам із ізольованим ХОЗЛ або ССЗ. Національне дослідження виконане цього року в Кореї (Bo-Guen Kim et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Cohort Study / J Korean Med Sci. 2023 Oct 30;38(42):e344) згідно аналізу 3.421 випадків ХОЗЛ і 537.555 випадків без ХОЗЛ – при цьому за 8,0 рр (5,3–9,1 рр) спостереження у 2,51% учасників із ХОЗЛ і 0,77% учасників без ХОЗЛ розвинулась ІХС із частотою 52,24 і 10,91 на 10.000 людино-рр, відповідно, – а отже за ХОЗЛ вищий ризик ІХС (скоригований коефіцієнт ризику (HR) 1,55), ніж у суб'єктів без ХОЗЛ.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

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.**

Дисертантом встановлено взаємообтяжливий вплив ІХС та ХОЗЛ, а також показано, що симптомам при цих захворюваннях притаманна мімікрія. Вивчено характерні особливості суб'єктивної симптоматики за поєднаної патології, зокрема, досліджено явище бендопное. Встановлено суттєве збільшення ознак дихальної недостатності і на фоні цього - значуще

погіршення якості життя пацієнтів із поєднаною патологією серцево-судинної системи та органів дихання.

З'ясовано, що поєднаний перебіг ІХС та ХОЗЛ супроводжувався збільшенням розмірів правих відділів серця та більш вираженими проявами гіперліпідемії, низькоінтенсивного системного запалення, ендотеліальної дисфункції у хворих. Також позитивною і новітною складовою роботи слід відмітити включення в дослідження Ярослава Васильовича Чобану, виконаного під керівництвом професора Тетяни Олександрівни Ілащук, крім вЧСРП і ендотеліальної синтази оксиду азоту (NOS3/eNOS) також сучасного маркера легеневої патології – сиртуїну – (SIRT1) [з групи еволюційно консервативних НАД<sup>+</sup>-залежних лізиндеацетилаз і АДФ-рибозилаз, які беруть участь у багатьох клітинних процесах, таких як оксидативний стрес, апоптоз та енергетичний метаболізм, і які широко вивчаються при ішемічному/реперфузійному пошкодженні, можуть ініціювати низку адаптивних реакцій, регулюючи метаболічну ефективність клітини [www.umj.com.ua/uk/publikatsia-241660-suchasni-metodi-pokrashheniya-trombolitichnoyi-terapiyi-u-patsiyentiv-z-gostrim-ishemichnim-insultom], власне SIRT1 належить до гідролаз, білків розвитку, фосфопротеїнів, що задіяний у таких біологічних процесах, як апоптоз, взаємодія хазяїн-вірус, транскрипція, регуляція транскрипції, біологічні ритми, процесинг рРНК, диференціація клітин, міогенез, ацетилювання, альтернативний сплайсинг, а також залежно від тривалості захворювання, наявності легневих ускладнень і показано, що він може бути використаний у майбутньому як чутливий маркер для прогнозування перебігу ХОЗЛ.

Показано ефективність препарату мельдоній у комплексному лікуванні хворих на ХКС та ХОЗЛ. Застосована терапевтична схема з додатковим використанням мельдонію сприяла зменшенню клінічних проявів нозологій і суттєвому покращенню якості життя хворих. Наприкінці лікування відзначали тренди до покращення ехокардіоскопічних параметрів серця, нормалізації показників ліпідограми (холестерину, ЛПНЩ та ЛПВЩ), суттєвішого

зменшення вираженості проявів ендотеліальної дисфункції і низькоінтенсивного системного запалення.

**4. Нові науково обґрунтовані теоретичні та практичні результати проведених здобувачем досліджень.** Теоретична значимість отриманих результатів у дисертаційному дослідженні проявляється у розробці способу належної оцінки перебігу ХОЗЛ у пацієнтів з ХКС віком понад 40 років, що надає можливість лікарям вирішити проблему гіподіагностики ХОЗЛ через подібність клінічних симптомів; встановленні доцільності визначення рівня SIRT1 у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС та оцінки його як маркера тяжкості та фактор прогнозування захворювань. 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.**

Здобувач Чобану Ярослав Васильович особисто провів наукове дослідження, що стало основою для його дисертаційної роботи. Робота є самостійним науковим внеском здобувача. У ході дослідження він виконав патентно-інформаційний пошук, проаналізував сучасну наукову літературу з обраної проблеми, клінічно обстежив та спостерігав за 90 хворими, а також обстежив 20 осіб контрольної групи. Здобувач сам провів анкетування пацієнтів, створив електронну базу даних та провів статистичний 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, і конфлікти інтересів відсутні. 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 поставленій меті і завданням, логічно пов'язані з результатами 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) у якій у стислій формі викладено актуальність теми дисертації, мету й завдання роботи, застосовані методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

Вступ побудований за традиційною схемою: актуальність теми, зв'язок з науковими програмами, планами і темами, мета і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, апробація та публікації результатів дослідження. Розділ написаний чітко, послідовно, переконливо. Матеріали дисертації мають наукову новизну, результати досліджень становлять значне клініко-практичне значення.

У 1 розділі «Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: особливості поєданого перебігу. Сучасний стан проблеми (Огляд літератури)», присвяченому огляду літератури дисертант провів

широкий літературний пошук, повністю висвітлив сучасну наукову інформацію щодо досліджуваних патологій. Дисертант демонструє перспективність використання сиртуїну-1, як прогностичного маркера у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС. Слід зазначити, що здобувачем проаналізовано в більшій мірі сучасні іноземні англомовні літературні джерела.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» автором представлено дизайн і програму дослідження. Розділ містить 5 підрозділів. Включає етапи дослідження, розподіл на групи та їхню характеристику, критерії включення та виключення. Описані застосовувані методики досліджень оцінки впливу ішемічної хвороби серця на клініко-лабораторний перебіг ХОЗЛ. Детально описані методики клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень. Всі застосовані методики є сучасними та інформативними.

Розділ 3 «Клініко–функціональні параметри дихальної системи у пацієнтів з ізольованим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного коронарного синдрому, а також їх поєднаному перебігу» складається з 3-х підрозділів. У розділі автором проводиться загальна характеристика клінічних проявів ураження дихальної системи у пацієнтів обстежуваних груп, їх дані анкетування щодо стану дихальної системи та дослідженню функції зовнішнього дихання.

Розділ 4 «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. Розділ присвячений загальній характеристиці клінічних проявів ураження серцево–судинної системи та аналізу структурно-функціонального стану серця у пацієнтів обстежуваних груп.

Розділ 5 «Аналіз показників ліпідограми, маркерів ендотеліальної дисфункції, системного запалення та сиртуїну-1 при хронічному обструктивному захворюванні легень, хронічному коронарному синдромі та їх поєднанню» складається з 6-х підрозділів. У розділі вивчені зміни

ліпідограми, рівня високочутливого СРП, рівня ендотеліальної синтази у пацієнтів обстежуваних груп та оцінено рівень сиртуїну-1 як прогностичного маркера у пацієнтів з ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням.

У розділі 6 «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 з додаванням мельдонію до стандартної терапії. В якості обґрунтування доцільності застосування мельдонію дисертант наводить той факт, що застосування схеми лікування з додатковим призначенням мельдонію до стандартної терапії пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ХКС виявилися суттєвіше покращення якості життя, тренди до покращення функції зовнішнього дихання та структурного функціонального стану серця, нормалізація показників ліпідограми (холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди), зниження рівня ендотеліальної синтази, високочутливого СРП, вищий рівень сиртуїну-1 у хворих основної групи.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» стисло викладено структуру дисертації та отриманих власних даних, проведено їх співставлення з даними інших вітчизняних та зарубіжних дослідників. Варто відзначити, що принципових недоліків у визначенні мети й завдань дисертаційного дослідження, методології їх виконання та узагальнення результатів, формулюванні наукової новизни, практичного значення та висновків немає, а незначні помилки не зменшують цінності роботи. Висновки, які наведені в дисертаційному дослідженні, логічно випливають із результатів проведених досліджень, є обґрунтованими, науково виваженими, відповідають меті і завданням дослідження. Практичні рекомендації, запропоновані автором, витікають із результатів проведених досліджень, є важливими для практичного застосування. Проте, під час її аналізу виявлено декілька недоліків та зауважень. У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та пунктуаційні помилки, у таблицях та примітках до таблиць трапляються різні (неуніфіковані) позначки щодо достовірності. Результати дослідження

можна ширше впровадити в навчально-педагогічний процес терапевтичних кафедр медичних університетів та в роботі профільних відділень практичної охорони здоров'я. Вищезазначені зауваження не стосуються суті та методології роботи, не впливають на її наукове і практичне значення.

**З метою дискусії запропоновані наступні питання:**

1. Як враховували внесок кардіальної патології в розподіл груп щодо 'таргетованих' діагнозів в розподілі ішемічної хвороби серця, стабільної стенокардії, перенесеного інфаркту міокарда, гіпертонічної хвороби, серцевої недостатності тощо?
2. Який клінічний сценарій переважав в розподілі стабільної стенокардії, про що свідчила бендопнія (2-й клінічний сценарій для стабільної стенокардії чи виражена серцева недостатність)?
3. Який цільовий рівень ЛПНЩ використано в дослідженні?

**7. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій**

Всі основні положення дисертації відображено в друкованих працях в повному обсязі. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них – 4 статей у наукових фахових виданнях, які визначені МОН України та які входять у наукометричні бази даних, 9 публікацій у збірниках наукових праць та матеріалах конференцій. Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу низки 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.**



Результати дисертаційного дослідження вирішують важливе науково-практичне завдання сучасної медицини. Автором Ярославом Васильовичем Чобану особисто була сформована мета роботи, поставлені основні завдання та підібрані методи дослідження. Проаналізована сучасна наукова література за темою дисертації. У повному обсязі виконано клінічні та експериментальні дослідження за темою дисертаційного дослідження та проведено статистичну обробку результатів. Дисертантом особисто розроблено методичку лікувально-діагностичних заходів щодо ведення пацієнтів з ІХС та ХОЗЛ. Самостійно написані всі розділи дисертації.

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

Після проведення перевірки та аналізу матеріалів дисертації виявлено 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 ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина повністю відповідає паспорту спеціальності «Медицина». 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:**

**завідувач кафедри внутрішньої медицини,  
фізичної реабілітації та спортивної медицини  
Буковинського державного медичного університету,  
Заслужений лікар України,  
д.мед.н., професор**

**Віктор ТАЩУК**

Підпис *Ташчук*  
*В*  
Начальник відділу кадрів  
Буковинського державного медичного університету



*Ташчук*