

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова Жебеля Вадима Миколайовича 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 до захисту у 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.**

За даними GOLD 2024 хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) продовжує залишатись однією з трьох основних причин смерті у світі. Прогнозується, що тягар ХОЗЛ на систему охорони здоров'я буде зростати через триваючий вплив факторів ризику виникнення цього захворювання та постаріння населення. Останнє сприяє зростанню частоти коморбідного перебігу ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця. Наприклад, вважається, що під час і принаймні протягом 90 днів після загострення ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС існує підвищений ризик серцево-судинних подій (смерть, гострий коронарний синдром з розвитком інфаркту міокарда, інсульт). Такий стан речей вимагає пошуку нових шляхів вчасної діагностики та лікування згаданої поєднаної патології, які б дозволяли впливати на загальні для ХОЗЛ та ІХС патогенетичні механізми, зокрема, на перебіг наслідків загальної та локальної гіпоксії тканин організму. Вирішенню цього актуального питання в клініці внутрішніх хвороб на основі уточнення співвідношення виразності запального процесу в організмі пацієнта та удосконалення корекції метаболічного статусу присвячено дисертаційну роботу Чобану Я.В.. Вищезазначене підкреслює

своєчасність проведеного дослідження, а отримані результати мають впроваджуватись в щоденну лікарську практику.

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

Представлена до захисту дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня доктора філософії виконана на високому науковому та методологічному рівні. Вона 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).

Тему дисертаційної роботи затверджено Вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол №2 від 17.10.2019).

Основні положення дисертації відображено в 13 наукових друкованих працях в повному обсязі. З яких – 4 статі у наукових фахових виданнях та тих, які входять у наукометричні бази даних, 9 публікацій у збірниках наукових праць та матеріалах конференцій, також 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 впроваджено також до лекційних курсів кафедр терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету.

## **3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.**

Дисертант вперше представив результати обстеження та лікування популяції хворих у яких ХОЗЛ розвинувся на тлі вже існуючої ІХС за умов проживання пацієнтів в екологічно сприятливому оточуючому середовищі.

Встановлено особливості клініки та ураження серця у вигляді вищих, ніж при відокремленому перебігу цих захворювань, розмірів правих відділів серця та лівого передсердя. Вважаю цікавими результати лабораторного обстеження, які вказали на недостатню ендогенну спроможність компенсації порушень функції ендотелію судин при коморбідному перебігу ХОЗЛ та ІХС, яка є гіршою, ніж при ізольованому перебігу даних патологій. Як можливе підґрунтя розглядається активність запалення в організмі хворих.

Особливу увагу викликає вибір в якості сумуючого маркеру змін у стані пацієнтів змін плазмової концентрації SIRT1-білка, задіяного в енергетичному обміні, процесах запалення та оксидатії, фіброзування та деяких інших, тобто таких, що активно задіяні в патофізіологічних змінах, які відбуваються в організмі хворого при ХОЗЛ та ІХС. Виявлено зменшення концентрації SIRT1 у крові хворих на ХОЗЛ при наявному пневмосклерозі та емфіземі, що може свідчити про можливе виснаження системного захисту організму. Автор вперше показав, що зміни у плазмовій концентрації SIRT1 є більш інформативними ніж співвідношення eNOS/NOS3 та hsCRP у маркуванні поступового погіршення стану хворих на ХОЗЛ. Вказується на наявність оберненого кореляційного зв'язку між плазмовою концентрацією SIRT1 та рівнем hsCRP, тригліцеридами і віком та позитивний кореляційний – з величиною ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ та співвідношенням eNOS/NOS3.

В якості коректора вказаних патобіохімічних проявів поєднаного перебігу ХОЗЛ та ІХС запропоновано використання додатково до основної терапії мельдонію, як речовини, здатній впливати позитивно на цілий ряд тканинних процесів, зокрема на енергозабезпечення в умовах гіпоксії. Вказується, що у обстежених хворих включення мельдонію у комплексну терапію - сприяє корекції цілого ряду біохімічних порушень, зокрема зсувів ліпідного спектру крові, ендотеліальної функції, зменшенню вираженості системного запалення.



Відзначено також підвищення плазмового рівня SIRT1, що є опосередкованим свідченням покращення у біохімічному фоні організму.

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

Дисертаційна робота виконана на високому методичному та науковому рівні. Використаний дизайн дослідження дозволив виконати всі поставлені у роботі завдання. Застосовано адекватно підібрані методи комплексного обстеження пацієнтів. До дослідження було залучено кількість пацієнтів згідно критеріїв цілком достатню для виконання поставленого завдання. визначених клінічних груп, які чітко окреслені.

Отримані автором дані у повній мірі проаналізовані із застосуванням сучасних і добре підібраних статистичних методик та ретельно викладені у дисертаційній роботі. Проведене детальне порівняння результатів дослідження з даними інших авторів. Вміст роботи добре представлено у наукових публікаціях.

Сформульовані дисертантом висновки логічно резумують результати виконання поставлених завдань. Практичні рекомендації відбивають нові наукові положення, запропоновані автором.

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

На поставлені наукові завдання дано відповіді у повному обсязі, які базуються на отриманих статистично значимих даних. Автор провів ретельний аналіз наукових літературних джерел. Сформулював адекватні до поставленої мети завдання роботи, склав дизайн дослідження, обрав відповідні сучасні методики. Здобувач самостійно набрав клінічний матеріал лабораторних та інструментальних досліджень. Для опрацювання отриманих результатів застосовано відповідні можливості математичної обробки. Тобто, все вищезазначене вказує на оволодіння дисертантом практичними

навичками виконання наукового дослідження.

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

Теоретичне значення полягає в тому, що за результатами дослідження поглибленні уявлення щодо впливу на коморбідний перебіг ХОЗЛ та ІХС змін у біохімічних процесах, здатних сприяти патоморфологічним проявам у стані легень та серцево-судинної системи. Обґрунтовується застосування в якості сумарного маркера стану організму змін плазмової концентрації SIRT1.

Практичне значення одержаних результатів. Використання клінічних ознак, які за отриманими автором даними, є патогмонічними для поєднаного перебігу ХОЗЛ та ІХС буде сприяти вчасному покращенню діагностики стану хворих. Запропоновано критерії використання плазмової концентрації SIRT1 для оцінки тяжкості захворювання та прогнозу його перебігу.

Розроблено рекомендації по застосуванню в комплексній терапії пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС в якості коректора біохімічного статусу мельдонію у дозі 500 мг двічі на добу, для зменшення клінічних проявів захворювання, покращення показників функції зовнішнього дихання, коригування ендотеліальної дисфункції і низькоінтенсивного системного запалення, а також підвищення рівня сиртуїну-1.

Таким чином, за сукупністю своїх критеріальних ознак дисертація відзначається актуальністю, вагомим теоретичним та практичним значенням для практичної охорони здоров'я України.

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.

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

Дисертаційний рукопис має стандартну структуру, матеріал викладено грамотною українською мовою.

Дисертація представлена 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. Робота ілюстрована 70 таблицями, 29 рисунками.

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.

У розділі «Огляд літератури» - «Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: особливості поєднаного перебігу. Сучасний стан проблеми» представлені сучасні наукові дані стосовно пріоритетних напрямків дисертаційного дослідження. Автор обґрунтовує доцільність дослідження, перспективність детального вивчення патобіохімічних зсувів та врахування якості життя при поєднаному перебігові ХОЗЛ та ІХС, пошук нових маркерних показників стану таких пацієнтів. Описано можливості застосування з цією метою вмісту у плазмі крові SIRT1.

Зауваження до розділу: при описі методик, лікування та діагностики слід у більшому об'ємі використовувати літературні джерела за останні 5 років; в окремих місцях у дужках зазначено занадто велику кількість авторів.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» автором представлено дизайн, критерії включення пацієнтів у дослідження їх клінічні дані. Детально описані методи клінічних, інструментальних і лабораторних досліджень. Викладено схеми лікування. В окремому підрозділі дано опис та методології статистичної обробки отриманих результатів.

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»



присвячено детальному аналізу клінічних проявів ураження дихальної системи у пацієнтів обстежуваних груп. Приведено дані відносно клінічних проявів, показників якості життя за результатами анкетування пацієнтів. Викликає цікавість інформація щодо гірших показників функції зовнішнього дихання при поєднаному перебігові ХОЗЛ і ІХС.

У Розділі 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» констатуються клінічні прояви з боку серцево-судинної системи та особливості показників внутрішньосерцевої гемодинаміки. Автор привертає увагу до особливостей розмірів структурних елементів міокарду як лівих, так і правих відділів серця при поєднаному перебігові ХОЗЛ і ІХС. Зокрема, відзначено, що у значної кількості коморбідних пацієнтів реєструються більші розміри правих відділів серця, порівняно з ізольованим перебігом зазначених хвороб.

Розділ 5 «Аналіз показників ліпидограми, маркерів ендотеліальної дисфункції, системного запалення та сиртуїну-1 при хронічному обструктивному захворюванні легень, хронічному коронарному синдромі та їх поєднанню» викликає особливу цікавість, адже в ньому поряд з аналізом показників функції ендотелію судин, показників системного запалення обґрунтовується інформативність відносно стану хворих вмісту у плазмі крові SIRT1. Показано асоціацію його плазмової концентрації у вигляді її зменшення при більш важкому перебігові захворювання.

У розділі 6 «Можливості терапевтичної корекції хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в поєднанні з хронічним коронарним синдромом» розглянуто ефективність додавання до комплексної терапії коморбідних хворих з ХОЗЛ і ІХС мельдонію в якості коректора у них негараздів біохімічного фону.

Відзначено, що застосування у зазначеної групи хворих мельдонію супроводжується покращенням якості життя, показників функції зовнішнього

дихання та структурного функціонального стану серця. Звертається увага на позитивні зсуви показників ліпідограми, зниження рівня ендотеліальної синтази, високочутливого СРП та вищий плазмовий рівень SIRT1.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» викладено структуру дисертації та отриманих власних даних, проведено детальне їх співставлення з результатами інших вітчизняних та зарубіжних дослідників.

Висновки та практичні рекомендації дисертації органічно походять з матеріалів наукового дослідження, змістовно відображають його результати.,

Дисертаційна робота є ґрунтовним й завершеним науковим дослідженням.

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

Практичні рекомендації, наведені у дисертаційній роботі, є корисними й значущими для сучасної кардіологічної й загальної медичної практики.

Запропоновано методологію комплексної оцінки стану хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС із застосуванням опитувальників відносно якості життя. Плазмовий рівень SIRT1 пропонується в якості маркера погіршення стану пацієнтів.

Розроблено технологію застосування в комплексній терапії зазначеної патології - мельдонію.

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

За результатами перевірки тексту дисертації а також матеріалів, опублікованих у періодичних наукових виданнях за результатами дисертаційного дослідження, встановлена відсутність ознак плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування. Усі цитати позначені та належним чином відображені у списку використаної літератури.

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

Варто відзначити, що суттєвих зауважень до змісту дисертації немає. Дисертація написана науковою українською мовою. Втім, у тексті зустрічаються поодинокі друкарські описки, деякі граматичні помилки, стилістичні неточності, інколи – повторення однієї й тієї ж інформації у тексті. Певним недоліком слід вважати досить велику кількість використаних літературних джерел, опублікованих понад 9 років тому (67 з 272) та занадто великий обсяг деяких таблиць. Втім, зроблені зауваження не впливають на позитивність оцінки дисертації та її вагомому науковому внеску до теоретичної та практичної медицини.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи є якісь особливості у стані ендотеліальної функції, що пояснюється саме поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС?
2. Яким чином, згідно отриманих результатів ваших результатів, можна пояснити динаміку плазмової концентрації сіртуїну-1 при погіршенні перебігу захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС?
3. На Вашу думку, через які механізми реалізується взаємозв'язок високочутливого С-реактивного протеїну та ендотеліальної синтази з величиною плазмового рівня SIRT1?

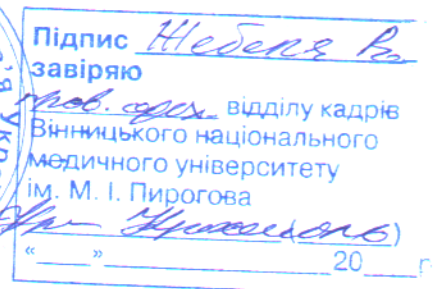
#### **11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

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» є

закінченою науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що розв'язують конкретне завдання для внутрішньої медицини, а саме – вдосконалення діагностики та прогнозування перебігу ХОЗЛ, що розвинулось у пацієнтів з ІХС застосовуючи комплексне обстеження із визначенням показників якості життя, плазмового рівня рівня SIRT1 та покращення результатів лікування поєднаного перебігу зазначених патологій з додаванням до складу основної терапії препарату мельдоній.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні і за актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю висновків та положень, 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 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 опонент:**  
**завідувач кафедри внутрішньої**  
**медицини медичного**  
**факультету №2,**  
**Вінницького національного медичного**  
**університету імені М. І. Пирогова,**  
**д.мед.н., професор**



**Вадим Жебель**