

В І Д Г У К

офіційного опонента, завідувача кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, доктора мед. наук, професора Шведа Миколи Івановича на дисертаційну роботу пошукача кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» Подлужного Сергія Георгійовича на тему: «Вплив нейрогуморальних факторів на перебіг пароксизмальної фібриляції передсердь у хворих із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія (222-Медицина).

1.Актуальність теми дисертації, її зв'язок з державними та галузевими науковими програмами. Фібриляція передсердь (ФП) – одна з найбільш частих клінічно значимих аритмій, яка підвищує ризик інвалідизації та смертності таих хворих (Kirchhof P., 2016; Van Wagoner D.R., 2015; Freedman V.,2017; Andrade J.G.,2018). Поширеність ФП в популяції дорослого населення складає біля 2 %, прогресивно збільшуючись з віком і досягає 9-13 % серед людей у віці понад 70 років. Зауважимо, що наявність даної аритмії не лише погіршує якість життя пацієнтів за рахунок прогресування серцевої недостатності, але й зменшує тривалість життя за рахунок розвитку раптової зупинки кровообігу та тромбоемболічних ускладнень(інсультів). Частота розвитку емболічних ускладнень становить 2,1 % на рік у пацієнтів з пароксизмальною ФП, та 3,0 % на рік у пацієнтів з персистуючою ФП. Особливо небезпечною аритмія стає при поєднанні її з ішемічною та гіпертонічною хворобами. Так, АГ сама по собі у понад 75% є безпосередньою причиною розвитку інсультів, а її поєднання з фібриляцією передсердь пришвидшує це ускладнення в межах до 5 років і сприяє розвитку когнітивних порушень та деменції. Клінічна ситуація значно погіршується при поєднанні ІХС, АГ та цукрового діабету, тоді ризик інсульту зростає в 3-5 разів (Астахова М.Ф., 2004; Karsito N.V., 2008).

Наведені факти свідчать, що ФП є важливою медико-соціальною проблемою сучасності і, враховуючи широкий спектр її негативних наслідків,

розглядається як потенційно інвалідизуюча або летальна аритмія (Lip G.Y., 2017; Chen L.Y., 2018; Wachter R., 2017).

На сьогодні фібриляцію передсердь вважають етіо-патогенетично багатофакторним захворюванням, в розвитку якого мають значення запально-дистрофічні, обмінні та структурно-гемодинамічні порушення насамперед в міокарді передсердь. Разом з тим, багато питань етіології та механізмів розвитку аритмії вивчені недостатньо, особливо це стосується пароксизмальної форми ФП, тому не розроблено і адекватних програм профілактики пароксизмів та їх лікування.

Такими недостатньо висвітленими проблемами патогенезу ФП є вивчення ролі генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), хоча останні дані показують, що активація РААС відіграє важливу роль у розвитку та збереженні ФП. Показано, що виникненню ФП і її рецидивуванню може сприяти поєднання певних поліморфізмів генів. На сьогоднішній день обговорюють прогностичну значущість поліморфізму генів нейрогуморальних систем - AGTR1, AGT, NOS3 тощо. Такі дослідження мають великий практичний інтерес, оскільки встановлено асоціативний ефект інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) в профілактиці пароксизмів ФП.

Ще одним з нових і найбільш перспективних напрямків у вивченні патогенезу ФП, яка виникає при коморбідній патології, є оцінка ендотеліальної дисфункції (ЕД). Тому можливість підвищення ефективності профілактики рецидивів аритмії на тлі дослідження та медикаментозної корекції ЕД є вельми актуальним.

Залишається актуальним і важливим значенням при ФП оцінка функції передсердь. Відомо, що пацієнти зі збільшеним лівим передсердям більш схильні до прогресування ФП, а одним із механізмів цих порушень може бути надлишкова активація РААС через вивільнення ангіотензину II, що викликає стимуляцію ростових факторів з фібробластів і призводить до гіпертрофії міокарда.

Саме цим актуальним, але недостатньо вивченим, проблемам присвячено дисертаційне дослідження Подлужного С. Г., тому вважаю що робота безумовно, є актуальною, своєчасною та доцільною, оскільки обґрунтування і доповнення програми upstream-терапії при ФП має важливе значення для лікарської практики.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» на тему: «Перебіг артеріальної гіпертензії в поєднанні з запальними хворобами легень і суглобів як прояви

коморбідності традиційних і додаткових факторів кардіоваскулярних подій, механізми розвитку та лікування» (номер державної реєстрації 0115U000658). Дисертант є співвиконавцем даної НДР.

2.Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Дисертаційна робота Подлужного С. Г. виконана на достатньому клінічному матеріалі: автором обстежено 186 хворих пароксизмальною формою ФП у поєднанні з ІХС та ГХ, 35 з персистою ФП та 31 практично здорових волонтерів. При формуванні груп автор враховував необхідність дотримання однорідності груп за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів.

Для вирішення поставлених в роботі завдань, дисертантом обрано сучасні та адекватні високоінформативні методи дослідження, зокрема, всім пацієнтам, згідно дизайну дослідження, було виконано електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕХО-КГ), добове Холтерівське моніторування серцевого ритму, проведено визначення ліпідограми, біохімічне визначення добової екскреції катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) у сечі та метаболітів оксиду азота (NO_2 , NO_3) у плазмі крові, імуноферментним методом було визначено нейрогуморальні фактори (альдостерон, ангіотензин II), а також за допомогою генетичного тестування визначено поліморфізм генів (AGTR1, AGT, NOS3).

Наукові положення, висновки і рекомендації отримані автором за допомогою адекватної статистичної обробки із застосуванням параметричних і непараметричних методів та кореляційного і регресійного аналізів, що забезпечило високий науковий рівень обґрунтованості, достовірності та аргументованості висновків, практичних рекомендацій. В обговоренні використано достатню кількість літературних джерел (247 посилань, з яких 36 кирилицею і 211 латиною). Глибина наукового пошуку становить останні 5 років.

Дисертаційна робота Подлужного С. Г. має теоретичне і практичне значення. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає а тому, що автор запропонував новий підхід до вирішення проблеми підвищення ефективності прогнозування та лікування пароксизмів фібриляції передсердь у пацієнтів з ІХС в поєднанні з АГ: на підставі визначення концентрації в плазмі крові медіаторів РААС (ангіотензину II, альдостерону), поліморфізму генів(AGTR1, AGT), що регулюють активність РААС, автор запропонував доповнити лікувально-профілактичний комплекс блокаторам рецепторів ангіотензину II лозартаном. Запропонована автором комбінована терапія з

включенням лозартану достовірно більш ефективна у пацієнтів з алельним геном С поліморфізму A1166C і знижує ризик рецидиву аритмії на 32% .

Науково-практичні розробки автора впроваджені в широку лікарську практику кардіологічних відділень: КНП «Міська лікарня № 10» Запорізької міської ради; КНП «Міська лікарня № 9» Запорізької міської ради; КНП «Міська лікарня № 4» Запорізької міської ради; КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради; КНП «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» Криворізької міської ради, КНП «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, КП «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр» Полтавської обласної ради. Матеріали дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах кардіології, терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Висновки та практичні рекомендації аргументовані, відповідають поставленим завданням і отриманим результатам дослідження, а самі результати дисертаційного дослідження відображені в достатній кількості публікацій та матеріалах науково-практичних конференцій: за матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 статей, серед яких 4 у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у закордонних виданнях, 1 стаття у нефармацевтичному науковому виданні, 2 тез доповідей на наукових конференціях, (2 роботи без співавторів).

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, репрезентативність вибірки, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати, що результати дослідження повністю відповідають поставленій меті та завданням, а висновки та практичні рекомендації є достовірними і науково обґрунтованими.

3. Наукова новизна дослідження і отриманих результатів. Дисертаційна робота Подлужного С. Г. є дослідженням, в якому отримано нові дані щодо ролі медіаторів РААС (ангіотензин II, альдостерон) у зіставленні з поліморфізмами генів, що її регулюють (AGTR1, AGT) серед пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь на фоні ІХС і АГ та визначена їх предикторна цінність щодо прогнозування рецидиву аритмії. За результатами мультиваріантної моделі логістичної регресії щодо рецидиву аритмії незалежним предиктором у хворих при рівні ангіотензину II вище 828 пг/мл достовірно збільшується відносний ризик рецидиву аритмії в 2,53 рази, а при поєднанні з алельним геном С поліморфізму A1166C гену

AGTR1 відносний ризик збільшується у 2,95 рази.

З'ясовано, що порушення ендотеліальної функції, за сумою метаболітів оксиду азота, відбувається у відповідності до збільшення класу клінічної вираженості ФП(ЕHRA). Найменшим значення NO_2+NO_3 достовірно було у підгрупі ІІІ класу ЕHRA і склало 16,3 [14,06 ; 17,81] мкмоль/л.

Визначено також, що за період спостереження 6 місяців достовірно покращення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та зниження ризику рецидива ФП відбулося у хворих з С алелем поліморфізму А1166С, які застосовували комбіновану терапію з лозартаном.

4. Практична значимість роботи. За результатами проведеного дослідження автором запропоновано для прогнозування ризику рецидива ФП визначати у плазмі крові хворих з пароксизмальною ФП на фоні ІХС та АГ рівня ангіотензину ІІ, а для оцінки ендотеліальної функції - визначати у плазмі крові хворих - кінцевих метаболітів NO. Обґрунтовано також доцільність визначення поліморфізму А1166С гена рецептора першого типу до ангіотензину ІІ, і запропоновано пацієнтам за наявності алельного гена С призначати лозартан у добовій дозі 50 мг, що знижує ризик рецидиву ФП.

5. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 праць, серед яких 4 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у закордонному виданні, 1 стаття у нефармацевтичному науковому виданні, 2 тези доповідей на наукових конференціях (2 роботи без співавторів).

6. Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота Подлужного С.Г. побудована та оформлена згідно чинних рекомендацій, відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р., в ній наявні всі структурні елементи: титульний аркуш, анотація державною та англійською мовами, зміст, перелік умовних скорочень, основна частина, список літературних джерел. Основна частина складається з вступу, огляду літератури, опису методів досліджень, власних результатів, висвітлених у трьох розділах, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Дисертаційна робота написана українською мовою на 201 сторінці друкованого тексту, в списку використаних джерел літератури наведено 247 наукових праць (36 кирилицею та 211 латиною). Робота достатньо проілюстрована 14 рисунками та 73 таблицями.

У вступі до дисертації автор висвітлив актуальність обраної теми, акцентує увагу на зв'язку з науковими програмами, чітко і вірно сформульовано мету та завдання дослідження, описано об'єкт та предмет дослідження, вказано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробація результатів дисертації,

кількість публікацій і структуру дисертації. Наведено установи, в яких впроваджено результати виконаної роботи в клінічну та наукову практику.

Розділ 1. Огляд літератури-(30 стор) має аналітичний характер і скомпонований з 5 підрозділів, у ньому викладено основні світові досягнення присвячені проблемі епідеміології, етіології та патогенезу ФП. Окремим підрозділом представлено сучасні уявлення про розвиток та перебіг фібриляції передсердь, роль активації ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем у хворих на фібриляцію передсердь, роль поліморфізмів генів, що регулюють нейрогуморальні системи у пацієнтів з ФП, структурні та гемодинамічні зміни при ФП, а також лікування пацієнтів з пароксизмальною формою ФП на тлі ІХС та АГ з аналізом клінічної ефективності перкутанної ангіопластики і блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда.

Огляд літератури викладено послідовно, відповідно до проблеми, що вивчалася. Дисертантом проаналізовано великий обсяг вітчизняних та іноземних наукових робіт протягом останніх 5 років, охарактеризовано недостатньо вивчені питання, що й визначило основний напрямок наукових досліджень автора.

Разом з тим, на думку опонента, доцільно було б дати назву розділу, що окреслило би досліджувану проблему і дозволило чітко її сформулювати;

в цьому підрозділі доцільно було б також охарактеризувати принципи основних методів прогнозування пароксизмів ФП.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження»(24 стор) автор наводить дизайн дослідження, детальну клінічну та лабораторно-інструментальну характеристики хворих в досліджуваних групах з відображенням їх вікової, гендерної та клінічної однорідності. Загалом, представлена робота базується на результатах комплексного обстеження 221 пацієнта: 186 хворих з пароксизмальною формою ФП та 35 хворих з постійною формою ФП. Дослідну групу розділяли на 2 підгрупи в залежності від використаної програми лікування(група периндоприлу та група лозартану). Сформовані групи були співставимі за віком, статтю та вираженістю клінічних проявів хвороби. В контрольну групу ввійшли практично здорові 31 волонтер. Тривалість моніторингу за пацієнтами склала 6 місяців.

В розділі, окрім загальноклінічних методів обстеження хворих, детально описано методики стандартних та спеціальних досліджень. При цьому автором обрано сучасні та адекватні високоінформативні методи дослідження, зокрема: моніторинг клінічних проявів хвороби;

інструментальні методи дослідження (ехокардіографія, Холтеровське моніторування серця) для визначення стадії ГХ та оцінки змін структурно-функціональних показників міокарда у зазначеній категорії хворих; біохімічні методи дослідження добової екскреції катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін), метаболітів оксиду азоту (NO_2 , NO_3); імуноферментний метод дослідження нейрогуморальних факторів (альдостерону, ангіотензину II); генетичні дослідження поліморфізму генів (AGTR1, AGT, NOS3); статистичні методи. Відзначу, що всі інструментальні та лабораторні показники досліджували високоточними стандартизованими методами.

Особливо вдало автор представив методики статистичної обробки отриманих результатів та оцінки їх достовірності і кореляційних зв'язків за допомогою комп'ютерних програм SPSS 22 та STATISTICA 6.0. Вибірки перевірялись на нормальність розподілу даних за тестом Шапіро-Уїлка. Відповідно до цього застосовувались параметричні методи статистики (у випадку нормального розподілу даних) – t-тест, критерій Ст'юдента, чи непараметричні методи (у випадку відмінного від нормального розподілу даних) – u-тест Манна-Уїтні. Також розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона, відносний ризик та проводили регресійний аналіз для визначення сили впливу чинника на вихідний параметр та характер цього впливу.

В цілому, обсяг клінічного матеріалу достатній, а використані методи дослідження та статистичної обробки матеріалу є сучасними, інформативними та достатніми для вирішення поставлених завдань.

Матеріали власних досліджень представлені автором у наступних трьох розділах дисертації та аналізі і обговоренні отриманих результатів.

У розділі №3 «Активність нейрогуморальних систем, у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою»(20 стор) автором ретельно відображено характер і ступінь зрушень рівнів нейрогуморальних систем у хворих на пароксизмальну форму ФП у поєднанні з ІХС та ГХ і за результатами проведеного кореляційного аналізу були виявлені достовірні зворотні зв'язки між рівнем адреналіну у добовій сечі та рівнем NO_2 у плазмі крові ($R=-0,18$, $p=0,01$); між рівнем норадреналіну та NO_3 ($R=-0,17$, $p = 0,02$). Рівні NO_2 1 та 2 груп були достовірно нижче на 19,9 % і 38,5 % проти значення групи здорових осіб. Встановлено також достовірні зворотні зв'язки між NO_2+NO_3 та ангіотензину II ($R = - 0,30$, $p < 0,05$). Отримані результати свідчили про суттєву активацію РААС та виражену ендотеліальну дисфункцію у хворих на пароксизмальну ФП на фоні ІХС та АГ.

Матеріали даного розділу опубліковані в 4 наукових працях.

У четвертому розділі «Зв'язок медіаторів нейрогуморальних систем, добової екскреції катехоламінів та метаболітів оксиду азоту з внутрішньосерцевою гемодинамікою у хворих з пароксизмальною фібриляцією передсердь із ІХС у поєднанні з ГХ»(28 стор) визначено зв'язок медіаторів нейрогуморальних систем, добової екскреції катехоламінів та метаболітів оксиду азоту з внутрішньосерцевою гемодинамікою у цих хворих. В цілому автор не виявив достовірних відмінностей показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на пароксизмальну форму ФП, хоча у пацієнтів з поліморфізмом Т174М гена АГТ відмічено тенденцію до погіршення показників ремоделювання ЛШ у підгрупі (ТМ+ММ).

Матеріали даного розділу опубліковані в 2 наукових працях.

У п'ятому розділі «Вплив комбінованої терапії на перебіг аритмії у хворих з пароксизмальною формою фібриляції передсердь із ІХС у поєднанні з ГХ»(16 стор) висвітлено вплив комбінованої терапії з включенням периндоприлу або лозартану на перебіг аритмії у цих хворих. При цьому встановлено, що через 6 місяців лікування у підгрупі периндоприлу із 47 осіб - 15 пацієнтів мали рецидив, а у підгрупі лозартану із 45 осіб - 9 пацієнтів мали рецидив аритмії та 36 не мали. Відносний ризик щодо рецидиву аритмії при застосуванні хворими лозартану склав 0,627 і був суттєво нижчим у пацієнтів із алельним геном С поліморфізму А1166С: у підгрупі лозартану із 18 осіб із алельним геном С рецидив аритмії мали лише 3 пацієнти (ВР склав 0,317, ДІ=0,104-0,968). Зроблено висновок, що генетичний поліморфізм А1166С може впливати на сприйнятливність до інгібітору АПФ та БРА, тому комбінована терапія з включенням лозартану достовірно більш ефективна у пацієнтів з алельним геном С поліморфізму А1166С і знижує ризик рецидиву аритмії у цих хворих.

Визначення ангіотензину II у носіїв алелі М поліморфізма Т174М серед 9 хворих з рецидивом аритмії було 5 осіб і з рівнем ангіотензину II вище 828 пг/мл, а у другій підгрупі носіїв алеліТ (n=9) - 4 особи мали рівень ангіотензину II вище 828 пг/мл і розрахований відносний ризик рецидиву аритмії становив 2,81(95% ДІ ВР 1,02-7,78).

Оцінка рівня ангіотензину II виявилась корисною щодо прогнозування перебігу ФП. Найбільш якісна модель за результатами ROC-аналізу була саме для цього маркера при точці відсікання >828 пг/мл. За результатами логістичної регресії було встановлено, що при збільшенні рівня ангіотензину II у плазмі крові >828 пг/мл, збільшується відносний ризик рецидиву ФП у 2,53 рази, а у хворих, що мали алельний ген С

поліморфізму A1166C у поєднанні з рівнем ангіотензину II >828 пг/мл ВР рецидиву ФП збільшувався в 2,95 разів.

Матеріали даного розділу опубліковані в 2 наукових працях.

У розділі «Аналіз і обговорення отриманих результатів» (20 стор.) автор підводить підсумок і проводить ретельний аналіз та детальне обговорення отриманих результатів. На основі співставлення власних результатів з даними вітчизняних та іноземних авторів, показано важливість власних наукових розробок та перспективність подальших досліджень.

На завершення розділу дисертант робить заключення, що ангіотензин II залучений в механізми рецидиву ФП і це узгоджується з даними експериментальних і клінічних досліджень, які показують ряд потенційно проаритмічних ефектів ангіотензину-II(таких, як звуження судин, збільшення серцевого постнавантаження, сприяння гіпертрофії міокарда, що є також проаритмогенним фактором тощо). Разом з тим, результати дослідження показали відсутність самостійної ролі поліморфізмів генів RAAS T174M і A1166C у збільшенні відносного ризику рецидиву пароксизмальної ФП і лише при поєднанні декількох патогенетичних факторів аритмії (порушень ремоделювання серця, внутрішньо серцевої гемодинаміки, нейрогуморальних зрушень) поліморфізм генів може створювати стабільний фенотип щодо ризику або асоціації з ФП. За результатами роботи встановлено, що поліморфізм генів RAAS має кумулятивний вплив на фенотип захворювання.

Таким чином, в ході проведеного дослідження автор виокремив найбільш інформативні та специфічні клініко-інструментальні предиктори розвитку рецидивів ФП у хворих на ІХС в поєднанні з АГ, що відкриває перспективу для виділення певних патофізіологічних мішеней, адекватний вплив на які буде призводити до поліпшення перебігу хвороби і збільшення виживання цієї групи пацієнтів. Розділ показує, що роботу провів науковець, клініцист із здатністю не лише провести глибокий аналіз великого об'єму матеріалу, але й запропонувати, які конкретно результати дослідження можна впровадити в клінічну практику.

Висновки відображені в 5 положеннях, логічно сформульовані та витікають з результатів власних досліджень, є обґрунтованими, відповідають меті за завданням дослідження. **Практичні рекомендації**(2) доцільні, можуть бути легко впроваджені в практичну медицину.

Список використаних джерел літератури оформлений згідно встановлених вимог, містить 247 джерела (36 - кирилицею та 211 - латиною). Глибина літературно-інформаційного пошуку становить в середньому 5 років.

У *додатках* розміщено публікації дисертанта за темою наукової роботи, дані щодо апробації дисертаційного дослідження на науково-практичних заходах та акти впровадженнь результатів дослідження.

Таким чином, дисертаційне дослідження Подлужного Сергія Георгійовича відповідає існуючим вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук і є завершеною науковою працею.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дослідження, які представлені в дисертації та наукових публікаціях автора, рекомендовані до використання у науковій та навчальній роботі клінічних кафедр ВНЗ, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я, які здійснюють діяльність за терапевтичним та кардіологічним спрямуванням на різних рівнях надання медичної допомоги.

В якості подальшої перспективи наукових розробок даної проблеми та для більш широкого клінічного використання отриманих результатів автору доцільно підготувати галузевий інформаційний лист або методичні рекомендації з конкретними показниками геометрично-об'ємних розмірів порожнини серця, рівня ангіотензину II та поліморфізму A1166C гена рецептора першого типу для прогнозування рецидивування фібриляції передсердь у пацієнтів з ІХС та АГ, а також програму upstream-терапії таких хворих при високих рівнях ангіотензину II (вище 828 пг/мл) у поєднанні з алельним геном C, коли суттєво збільшується ризик рецидиву фібриляції передсердь.

8. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Загалом дисертаційна робота Подлужного С.Г., що виконана під науковим керівництвом професора Фуштей І.М., розв'язує актуальне науково-практичне завдання сучасної клінічної медицини – підвищення ефективності прогнозування та стратифікації ризику рецидиву пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом визначення клініко-функціональних та генетичних особливостей пацієнтів, аналізу медіаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпато-адреналової систем, показників ендотеліальної функції та внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Отримані результати можна вважати суттєвим науково-практичним досягненням в розв'язанні конкретного клінічного завдання тому, в цілому, суттєвих зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає.

Разом з тим, оскільки окремі викладені автором положення є дискусійними, що пов'язано з означенням дисертантом власної позиції щодо

окремих досліджуваних проблем, то, **в рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:**

1. Доведена роль експресії NO-синтази та зниження рівня оксиду азоту в патогенезі і прогресуванні ІХС та АГ, які Ви вивчали в поєднанні з фібриляцією передсердь, тому виникає запитання, а виявлене Вами зниження концентрації метаболітів NO у досліджуваних пацієнтів пов'язано з фоновими хворобами (ІХС, АГ) чи з наявною фібриляцією передсердь і яка його (NO) патогенетична роль у розвитку пароксизмів аритмії?

2. Антиаритмічна ефективність upstream-терапії інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів ангіотензину II у хворих з пароксизмальною формою ФП за даними літератури досягає 20-25%, за результатами Ваших спостережень при використанні лозартану його антиаритмічна ефективність становила 32%. Чим пояснити вищу антиаритмічну ефективність лозартану в порівнянні з периндоприлом, гемодинамічними чи метаболічними його властивостями?

3. Епідеміологічно-статистичні дані свідчать, що пароксизми ФП частіше виникають у чоловіків, а ускладнення від ФП, в т.ч. тромбоемболічні, частіше розвиваються у жінок. Чи підтверджуються ці дані Вашими спостереженнями і як ці результати пов'язані з поліморфізмом генів, що кодують функціональний стан нейрогуморальних систем (РААС) ?

Висновок

Дисертація пошукача кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» Подлужного Сергія Георгійовича на тему: «Вплив нейрогуморальних факторів на перебіг пароксизмальної фібриляції передсердь у хворих із ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою», виконана під науковим керівництвом професора І.М.Фуштея і подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія, є самостійно виконаною, завершеною роботою, яка в достатній мірі підтверджена впровадженнями та публікаціями. Проведене наукове дослідження доповнює наукову інформацію розділу кардіологія, а саме, висвітлює роль медіаторів РААС (ангіотензин II, альдостерон) у зіставленні з поліморфізмами генів, що її регулюють (AGTR1, AGT), серед пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь на фоні ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії та визначена їх предикторна цінність щодо прогнозування рецидиву аритмії, що, беззаперечно, має теоретичне та практичне значення і актуальність.

За актуальністю, науково-методичним рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною отриманих результатів,

обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Подлужного С.Г. відповідає вимогам п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 року і №1159 від 30.12.2015 року) та Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія» (222 – Медицина).

**Офіційний опонент,
завідувач кафедри невідкладної та екстреної
медичної допомоги Тернопільського
національного медичного університету
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Заслужений діяч науки і техніки України,
Доктор медичних наук, професор Швед М. І.**

18.04.2021 р.

Особистий підпис

завіряю
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

