

ВІДГУК

офіційного опонента,

Заслуженого лікаря України, доктора медичних наук,

професора

Ташука Віктора Корнійовича,

завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації,

спортивної медицини Буковинського державного медичного університету

на дисертаційну роботу **Кобрина Олексія Тарасовича** на тему:

**«Особливості перебігу і лікування хронічної серцевої недостатності після
реваскуляризації міокарду»,**

подану на здобуття ступеня доктора філософії у разову спеціалізовану вчену

раду ДФ 20.601.117 Івано-Франківського національного медичного

університету, що утворена згідно наказу ректора №541-д від 29.04.2026 року

для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня

доктора філософії

в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я»,

за спеціальністю 222 – «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Кобрина Олексія Тарасовича спрямована на вирішення важливої клінічної проблеми сучасної кардіології та внутрішньої медицини – поглиблене вивчення клініко-патофізіологічних особливостей хронічної серцевої недостатності з помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ішемічного генезу з урахуванням факту реваскуляризації міокарда та обґрунтування можливостей оптимізації її лікування шляхом додаткового призначення магнію оротату.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з найбільш серйозних медико-соціальних проблем сучасності, що зумовлено її значною

поширеністю в популяції, несприятливим прогнозом, прогресуючим характером перебігу, зниженням якості та тривалості життя хворих, суттєвим навантаженням на систему охорони здоров'я. Попри значний прогрес у розумінні механізмів розвитку ХСН та можливостей її лікування, ця патологія й досі залишається провідною причиною госпіталізацій, інвалідизації та серцево-судинної смерті.

Особливе місце серед усіх форм ХСН посідає серцева недостатність із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, яка є відносно новою клініко-патофізіологічною категорією, що демонструє гетерогенний характер і не вкладається в традиційні підходи до класифікації та лікування. Ця форма поєднує риси як систолічної, так і діастолічної дисфункції, відрізняється варіабельністю структурно-функціонального ремоделювання та непередбачуваною відповіддю на стандартну фармакотерапію.

Ішемічний генез ХСН зумовлює необхідність врахування такого чинника, як стан реваскуляризації міокарда, адже відновлення адекватного коронарного кровотоку принципово змінює патофізіологічний профіль захворювання. Порівняльне вивчення клінічних та лабораторно-інструментальних відмінностей між реваскуляризованими та нереваскуляризованими хворими є вкрай важливим з практичної точки зору.

Перспективним напрямком оптимізації лікування є застосування магнію оротату – препарату з доведеними кардіопротекторними властивостями. Магній бере участь у регуляції збудливості та провідності міокарда, нормалізації енергетичного метаболізму клітин, обмеженні нейрогуморальної активації та оксидативного стресу, що зумовлює його патогенетичну обґрунтованість у складі комплексної терапії ХСН. Оротова кислота потенціює ці ефекти через покращення трофічних процесів у кардіоміоцитах.

Таким чином, обрана тема є науково значущою та практично затребуваною, а її актуальність підтверджується як глобальними тенденціями кардіологічної науки, так і потребами клінічної практики в Україні.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на репрезентативній вибірці з 120 пацієнтів із ХСН із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ішемічного генезу. Застосований комплекс досліджень є сучасним і охоплює клінічні, ехокардіографічні, лабораторні та біомаркерні методи, включаючи визначення NT-proBNP, sST2, галектину-3, лейкоцитарних індексів системного запалення (NLR, PLR, SII, SIRI, AISI), що відповідає актуальному рівню кардіологічних досліджень.

Наукові результати дисертації знайшли відображення у 8 публікаціях: 4 статті у фахових наукових виданнях, визнаних ДАК України, та 4 тези доповідей на науково-практичних конференціях з міжнародною участю. Апробація матеріалів проводилась на конференціях «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 2023, 2024, 2026), що свідчить про систематичну наукову діяльність здобувача.

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства, Івано-Франківського національного медичного університету на тему «Розробка алгоритмів відновного лікування кардіоваскулярних захворювань за умов коморбідності» (номер державної реєстрації 0120U002106)

Науковий рівень дисертації та публікацій є достатнім для роботи відповідного кваліфікаційного рівня.

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

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше здійснено системний порівняльний аналіз клініко-лабораторного та інструментального профілю хворих на ХСН із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ішемічного генезу з урахуванням статусу реваскуляризації

міокарда. Встановлено, що нереваскуляризовані пацієнти характеризуються більш вираженою симптоматикою серцевої недостатності, значнішими структурними змінами лівого шлуночка, нижчою толерантністю до фізичного навантаження та вищими рівнями маркерів фіброзу, запалення і нейрогуморальної активації.

Уперше патогенетично обґрунтовано та клінічно підтверджено доцільність включення магнію оротату до схеми лікування ХСН із помірно зниженою фракцією викиду незалежно від наявності чи відсутності реваскуляризації. Доведено його позитивний вплив на регрес симптоматики, показники кардіального ремоделювання, рівні запальних маркерів і нейрогуморальних медіаторів, параметри метаболічного стресу та стан тканинного фіброзу.

Усі наукові положення, що становлять новизну роботи, відображені в опублікованих наукових статтях та матеріалах конференцій у повному обсязі.

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

Дисертація є завершеним науковим дослідженням із чітким дизайном, що передбачає двоетапний розподіл пацієнтів: на першому – залежно від наявності реваскуляризації, на другому – за схемою призначеного лікування з рандомізацією на чотири групи. Такий підхід забезпечив об'єктивність порівняльного аналізу та валідність результатів.

Методологічна база дослідження відповідає сучасним вимогам доказової медицини. Статистична обробка даних проведена адекватно з використанням відповідних критеріїв перевірки гіпотез ($p < .05$). Висновки логічно випливають із отриманих результатів і не виходять за межі наявних даних. Рекомендація щодо призначення магнію оротату патогенетично вмотивована та підкріплена статистично достовірними змінами клінічних, функціональних і лабораторних параметрів.

Опрацьований список літератури (209 джерел, з яких 203 іноземні) свідчить про ґрунтовний аналіз сучасного стану проблеми та широку ерудицію здобувача в галузі кардіології.

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

Поставлені в роботі мета та завдання виконані у повному обсязі. Здобувач продемонстрував здатність до самостійного наукового мислення, коректного застосування сучасних клінічних і лабораторних методів, аналізу та інтерпретації отриманих результатів у контексті актуальних даних літератури.

Усі розділи дисертаційної роботи виконані автором самостійно. Спільно з науковим керівником, доктором медичних наук, професором Вакалюком Ігорем Петровичем, визначено концепцію та дизайн дослідження, забезпечено обговорення результатів та їх впровадження у клінічну практику і навчальний процес. Рівень оволодіння методологією наукової діяльності відповідає вимогам до здобувачів ступеня доктора філософії.

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження.

Теоретичне значення дисертації визначається розширенням і поглибленням наукових уявлень про клінічні та патофізіологічні відмінності перебігу ХСН із помірно зниженою фракцією викиду залежно від проведення реваскуляризації міокарда, а також щодо ролі дефіциту магнію в патогенезі серцевої недостатності та обґрунтуванні механізмів його позитивного терапевтичного впливу.

Практична значущість роботи полягає в розробці конкретних клінічних підходів до ведення пацієнтів із ХСН ішемічного генезу з урахуванням реваскуляризаційного статусу. Обґрунтовано ефективність призначення магнію оротату як додаткового компонента терапії, що покращує клінічний стан і функціональні показники хворих в обох досліджуваних підгрупах.

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічних та терапевтичних відділень КНП «Коломийська центральна районна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», а також у навчальний процес профільних кафедр ІФНМУ.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 212 сторінках, основний текст займає 124 сторінки. Робота проілюстрована 9 рисунками та 31 таблицею, список літератури налічує 209 джерел, з яких 203 – іноземні джерела. Структура дисертації є логічно вивіреною і відповідає встановленим вимогам: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки.

У вступі чітко та послідовно висвітлено актуальність обраної теми, зв'язок роботи з науковими програмами кафедри, сформульовано мету та конкретні завдання дослідження, визначено його об'єкт і предмет, охарактеризовано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Вступ є змістовним і дозволяє скласти повне уявлення про концепцію дисертаційного дослідження.

Розділ 1 – огляд літератури – представлений на 24 сторінках і містить систематизований виклад сучасних даних щодо патогенетичних механізмів, епідеміології та клінічних особливостей хронічної серцевої недостатності. Окремо розглянуто питання класифікації ХСН за фракцією викиду лівого шлуночка, з акцентом на відносно новій категорії ХСН із помірно зниженою ФВ. Проаналізовано роль реваскуляризації міокарда як чинника, що принципово змінює перебіг ішемічної хвороби серця та впливає на розвиток і прогресування ХСН. Самостійний підрозділ присвячено патофізіологічному обґрунтуванню застосування препаратів магнію та характеристиці оротової кислоти як потенціатора метаболічних ефектів. Огляд демонструє ґрунтовну

теоретичну підготовку автора і дозволяє обґрунтовано виявити прогалини у наявних знаннях, що стали підставою для постановки завдань дослідження.

Розділ 2 містить детальний опис об'єкта та методів дослідження. Наведено клінічну характеристику залученої когорти з 120 пацієнтів із ХСН із помірно зниженою ФВ ішемічного генезу, чітко сформульовано критерії включення та виключення, описано дворівневий дизайн дослідження. На першому етапі пацієнти розподілялись залежно від наявності реваскуляризації в анамнезі, на другому етапі пацієнти з груп реваскуляризованих і не реваскуляризованих в рандомізований спосіб діляться ще на контрольну та основну під групи. Пацієнтки основної групи додатково до стандартної медикаментозної терапії приймали магній оротат, а пацієнти контрольної групи приймали тільки стандартну медикаментозну терапію. Детально охарактеризовано застосовані лабораторні та інструментальні методи, зокрема визначення N-кінцевого пронатрійуретичного пептиду В-типу (NT-proBNP), розчинного стимулюючого фактору росту, який експресується геном 2 (sST2), галектину-3, лейкоцитарних індексів системного запалення (NLR, PLR, SII, SIRI, AISI), ехокардіографії, тесту з шестихвилинною ходьбою, а також методи статистичного аналізу. Розділ свідчить про коректний підхід до планування дослідження та адекватний підбір методологічного інструментарію.

Розділ 3 присвячено порівняльній клініко-лабораторній та інструментальній характеристиці хворих залежно від статусу реваскуляризації міокарда. Ретельно проаналізовано базові клінічні, ехокардіографічні та біохімічні показники, встановлено суттєві відмінності між групами реваскуляризованих і нереваскуляризованих пацієнтів. В розділі висвітлено, що рівень NT-proBNP, sST2 та галектин-3 був достовірно вищим у нереваскуляризованих хворих. Рівень NT-proBNP у нереваскуляризованих проти реваскуляризованих ($p=.002$), як і рівень sST2 ($p=.003$). Детально охарактеризовано функціональні можливості хворих залежно від наявності

реваскуляризації. Толерантність до фізичного навантаження була вищою у групі реваскуляризованих за аналізу пройденої дистанції проти нереваскуляризованих ($p < .001$). Дані ехокардіографії серця вказують на те що, об'ємні показники є достовірно вищим у групі нереваскуляризованих, що реєструвалось для кінцево-діастолічного об'єму ($p = .007$) і кінцево-систолического об'єму ($p = .048$). Отримані дані даного розділу визначають, що тяжчий перебіг захворювання відзначається у нереваскуляризованих хворих. Отримані дані переконливо демонструють необхідність диференційованого підходу до таких пацієнтів у клінічній практиці.

Розділи 4 і 5 є центральними в оцінці терапевтичної ефективності. У розділі 4 представлено результати порівняння стандартної терапії та її поєднання з магнію оротатом у реваскуляризованих хворих, у розділі 5 – аналогічне порівняння для нереваскуляризованих пацієнтів. В обох розділах простежується системний підхід до аналізу: оцінюються клінічна симптоматика, функціональний клас, ехокардіографічні параметри, показники толерантності до навантаження, рівні запальних і фіброзних маркерів, а також метаболічні показники. Показано, що включення магнію оротату до складу комплексної терапії пацієнтів із ХСНпзНФВ супроводжувалося більш швидким і вираженим покращенням клінічного стану, функціональних, лабораторних та ехокардіографічних показників порівняно зі стандартним лікуванням. Найбільш ранній ефект відзначався у реваскуляризованих хворих, де вже через 3 місяці зареєстроване приблизно втричі зменшення показників ангінозних нападів, серцебиття, задишки, набряків нижніх кінцівок ($p < .05$), що зберігалось і через 6 місяців. У нереваскуляризованих пацієнтів клінічний ефект формувався повільніше, проте через 6 місяців також був достовірно вираженим ($p < .05$). Через 6 місяців лікування у нереваскуляризованих пацієнтів основної групи спостерігалось покращення ФВ ($p = .006$), зменшення КСО ($p < .001$), індексу маси міокарда ($p = .008$), збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби ($p = .028$) та пікового споживання кисню ($p = .002$). У

реваскуляризованих хворих відзначалося більш виражене зниження галектину-3 ($p=.016$), NT-proBNP ($p=.022$), СРП ($p=.004$), SII ($p=.002$) та PLR ($p=.020$), а також покращення показників ліпідного профілю. Отримані дані свідчать, що магній оротат чинить багатокomпонентний позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання, процеси ремоделювання міокарда, запалення, фіброз, метаболічний статус та функціональний резерв, причому найбільш швидкий і виражений ефект спостерігається у пацієнтів з реваскуляризацією.

Розділ аналізу та узагальнення результатів вирізняється зрілістю наукового мислення та системністю підходу. Здобувач здійснив коректне зіставлення власних даних з результатами вітчизняних і зарубіжних досліджень, обґрунтував патогенетичну доцільність застосованих терапевтичних підходів та сформулював концептуальні узагальнення, що мають самостійну наукову цінність.

Висновки є чіткими, конкретними та повністю відповідають сформульованій меті й завданням роботи. Практичні рекомендації мають виражений прикладний характер і можуть бути безпосередньо впроваджені в клінічну практику лікарів первинної та спеціалізованої кардіологічної допомоги. Список використаних джерел сформований відповідно до вимог і повністю відповідає тематиці дослідження. Додатки містять перелік наукових публікацій здобувача, відомості про апробацію результатів та акти впровадження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дослідження рекомендовані для використання в клінічній практиці лікарів кардіологічного та терапевтичного профілю при веденні пацієнтів із ХСН ішемічного генезу. Матеріали роботи можуть бути використані у викладанні кардіології та внутрішньої медицини на додипломному та післядипломному рівнях.

9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки, проведеної комісією з виявлення та запобігання плагіату ІФНМУ (наказ ректора №1229-д від 23.09.2024 р.), у дисертаційній роботі Кобрина Олексія Тарасовича ознак плагіату не встановлено. Коефіцієнт подібності 1 становить 3,98%, коефіцієнт подібності 2 – 0,69% станом на 16.04.2026 року. Вказані показники свідчать про самостійний характер виконаної роботи та відповідність принципам академічної доброчесності.

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

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційного дослідження немає. Наявні незначні орфографічні помилки, що не зменшують значення та вагомість результатів. При розгляді роботи виникли дискусійні питання, які не применшують наукову та практичну цінність виконаного дослідження.

1. Який механізм є провідним у реалізації позитивного клінічного ефекту магнію оротату, виявленого у Вашому дослідженні ?

2. Яким чином результати Вашого дослідження співвідносяться з даними рандомізованих досліджень ISCHEMIA, COURAGE та ORBITA, щодо ролі оптимальної медикаментозної терапії у пацієнтів без реваскуляризації?

3. Чи дозволяють результати Вашого дослідження провести порівняльну оцінку впливу реваскуляризації та терапії магнію оротатом на клінічні наслідки у досліджуваній когорті пацієнтів?

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кобрина Олексія Тарасовича на тему «Особливості перебігу і лікування хронічної серцевої недостатності після реваскуляризації міокарду», виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Вакалюка Ігоря Петровича, є самостійно виконаним, завершеним

науковим дослідженням, що вирішує актуальну проблему сучасної кардіології.

За актуальністю теми, науковою новизною отриманих результатів, обсягом виконаного дослідження, методологічним рівнем, достовірністю висновків та практичним значенням дисертація 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, а також вимогам до оформлення дисертаційних робіт, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40.

Автор дисертаційної роботи Кобрин Олексій Тарасович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

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



Віктор ТАЩУК



Handwritten signature of Viktor Tashchuk