

ВІДГУК

офіційного опонента, Заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри невідкладної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України Шведа Миколи Івановича на дисертаційну роботу Кобрин 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 Кобрин Олексія Тарасовича присвячена комплексному вивченню клінічних, інструментальних та лабораторних особливостей хронічної серцевої недостатності з помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ішемічного генезу залежно від стану реваскуляризації міокарда, а також обґрунтуванню ефективності застосування магнію оротату в складі комплексної терапії. Обрана тема є безперечно актуальною з огляду на сучасні виклики кардіологічної науки і практики.

Хронічна серцева недостатність посідає одне з провідних місць серед серцево-судинних захворювань за рівнем смертності, частотою госпіталізацій та соціально-економічними наслідками. Згідно даних аналізу експертів ВООЗ та ESC-HFA середня поширеність СН в країнах Європи та Північної Америки складає 17-21 (IQR 14-25) на 1000 населення, а смертність становить біля 10% в рік при клінічно значимій ХСН. При цьому, незважаючи на значний прогрес у фармакологічному та інтервенційному лікуванні, проблема ефективного контролю ХСН, особливо у хворих із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, залишається далекою від остаточного вирішення. Ця форма захворювання, виокремлена в самостійну клініко-патологічну категорію відносно нещодавно, характеризується гетерогенністю механізмів розвитку, але основною причиною декомпенсації є погіршення коронарного кровотоку, супроводжується непередбачуваністю відповіді на лікування та потребує індивідуалізованих терапевтичних підходів.

Ішемічна природа ХСН визначає провідну роль стану коронарного кровотоку у формуванні та прогресуванні захворювання. Факт проведення реваскуляризації міокарда – як ендоваскулярної, так і хірургічної – суттєво змінює патофізіологічний профіль пацієнта, впливаючи на процеси ремоделювання лівого шлуночка, нейрогуморальну активацію, системне запалення та рівень кардіального стресу. Водночас порівняльний аналіз клінічного перебігу і біомаркерного профілю у реваскуляризованих та нереваскуляризованих хворих із ХСН і помірно зниженою ФВ залишається недостатньо дослідженим, що відкриває обґрунтований науковий простір для даної дисертаційної роботи.

Перспективним напрямком досліджень в плані відновлення скоротливої здатності міокарда та зменшення клінічних проявів серцевої недостатності є застосування магнію оротату як метаболічно активного кардіопротектора, що відіграє ключову роль у регуляції електрофізіологічних процесів у міокарді, підтримці нормального іонного транспорту і ритму серця, забезпеченні енергетичного метаболізму кардіоміоцитів, обмеженні оксидативного стресу та запальної активації. Оротова кислота потенціює ці ефекти завдяки прямому впливу на синтез нуклеотидів та покращенню трофіки міокарда. Разом з тим, в клінічній практиці на сьогодні ще недостатньо досліджено роль і місце оротату магнію в комплексному лікуванні реваскуляризованих та нереваскуляризованих хворих із ХСН при помірно зниженій ФВ.

Таким чином, актуальність дисертаційного дослідження є повністю обґрунтованою – як з наукової, так і з практичної точок зору, що відповідає пріоритетним напрямкам розвитку сучасної кардіології та невідкладної внутрішньої медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача. Дисертаційне дослідження виконано на репрезентативній клінічній вибірці зі 120 пацієнтів із ХСН із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ішемічного генезу, що є достатнім для отримання статистично достовірних результатів та формулювання обґрунтованих висновків. Комплекс використаних методів дослідження включає такі сучасні клінічні, ехокардіографічні та лабораторні підходи як визначення NT-proBNP, sST2, галектину-3, лейкоцитарних індексів системного запалення (NLR, PLR, SII, SIRI, AISI), оцінку толерантності до фізичного навантаження тощо.

Опрацьована наукова база, що охоплює 209 джерел (з яких 203 іноземні), свідчить про глибоке знайомство здобувача з актуальним станом проблеми у вітчизняній та міжнародній науковій літературі.

Наукові результати дисертації відображені у 8 публікаціях: 4 статті у фахових виданнях, визнаних ДАК України, та 4 тези доповідей на науково-практичних конференціях з міжнародною участю. Апробацію результатів проведено на конференціях «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 2023, 2024, 2026), що засвідчує систематичну та цілеспрямовану наукову активність здобувача.

Дослідження є складовою комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства ІФНМУ (державна реєстрація 0120U002106), співвиконавцем якої є дисертант.

Загальний науковий рівень виконаної роботи та її публікаційне забезпечення відповідають вимогам, що ставляться до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше здійснено цілеспрямоване порівняльне вивчення клініко-патофізіологічного профілю хворих на ХСН із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ішемічного генезу з урахуванням реваскуляризаційного статусу із застосуванням широкого спектра сучасних біомаркерів.

Автором встановлено, що у нереваскуляризованих хворих порівняно з реваскуляризованими хворими на ХСН із помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ішемічного генезу розвиваються більш виражений ступінь нейрогуморальної активації, тканинного фіброзу та системного запалення.

Вперше на достатній клінічній вибірці доведено ефективність магнію оротату як патогенетично обґрунтованого компоненту комплексної терапії ХСН ішемічного генезу з помірно зниженою фракцією викиду незалежно від наявності реваскуляризації, з документуванням динаміки структурно-функціональних, лабораторних і клінічних параметрів.

Встановлено, що темп та вираженість терапевтичного ефекту можуть відрізнятися залежно від реваскуляризаційного статусу, що має практичне значення для прогнозування результатів лікування.

Усі положення, що становлять наукову новизну, повністю відображені в опублікованих наукових працях здобувача.

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

Наукова обґрунтованість дисертації забезпечується коректним дизайном дослідження з двоетапним розподілом пацієнтів, чітко визначеними критеріями включення та виключення, застосуванням адекватних методів статистичного аналізу з використанням критеріїв достовірності ($p < 0,05$). Висновки та рекомендації логічно випливають з отриманих результатів і не містять надмірних узагальнень, що виходять за межі наявних даних.

Слід відзначити особливу методологічну цінність одночасного використання як традиційних клінічних критеріїв оцінки серцевої недостатності (функціональний клас, тест з шестихвилинною ходьбою, ехокардіографічні показники), так і сучасних біомаркерів кардіального стресу, фіброзу та системного запалення. Такий підхід забезпечує багаторівневу оцінку патологічного процесу та підвищує клінічну значущість отриманих висновків.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Поставлені мета і завдання дисертаційного дослідження виконані у повному обсязі. Здобувач продемонстрував здатність до самостійного планування та реалізації клінічного дослідження, коректного застосування сучасного методологічного інструментарію, критичного аналізу та наукової інтерпретації отриманих даних із залученням актуальних літературних джерел.

Усі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації підготовлені автором самостійно. Концепцію та дизайн дослідження розроблено спільно з науковим керівником, доктором медичних наук, професором Вакалюком Ігорем Петровичем. Обговорення результатів та їх впровадження у клінічну практику і навчальний процес також здійснювалося за участі наукового керівника. Рівень методологічної підготовки здобувача відповідає вимогам, що пред'являються до докторів філософії в галузі медицини.

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження. Теоретичне значення роботи полягає у збагаченні наукових уявлень про клінічну гетерогенність ХСН із помірно зниженою фракцією викиду ішемічного генезу, механізми впливу реваскуляризації міокарда на патофізіологічний профіль хворого, а також про роль магнієвого дефіциту у підтримці нейрогуморальної активації, системного запалення та кардіального фіброзу при серцевій недостатності.

Практичне значення дисертації визначається розробкою конкретних клінічних підходів до ведення пацієнтів із ХСН ішемічного генезу: обґрунтовано необхідність диференційованої оцінки клінічного стану та

лабораторних показників з урахуванням реваскуляризаційного статусу, а також доведено ефективність і безпечність додаткового призначення магнію оротату в складі стандартної терапії.

Результати впроваджено у роботу провідних кардіологічних закладів Івано-Франківської області, а також у навчальний процес профільних кафедр ІФНМУ, що підтверджує практичну затребуваність отриманих наукових даних.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 212 сторінках, основний текст займає 124 сторінки. Дисертація ілюстрована 9 рисунками та 31 таблицею, список літератури охоплює 209 джерел, з яких 203 – іноземні. Структура дисертації є логічно вивірною і відповідає чинним нормативним вимогам: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел і додатки.

Вступ сформульований чітко і містить усі обов'язкові компоненти: обґрунтування актуальності, зв'язок з науковими програмами, мету та завдання дослідження, його об'єкт і предмет, наукову новизну, практичне значення, інформацію про апробацію та публікації.

Огляд літератури – «Сучасні погляди на причини виникнення, перебіг, діагностику та лікування хронічної серцевої недостатності» (розділ 1, 24 сторінки) демонструє широке охоплення актуальних публікацій і системний аналіз сучасних уявлень про ХСН. Здобувач послідовно розглядає епідеміологічні дані, патогенетичні механізми серцевої недостатності, специфіку ХСН із помірно зниженою фракцією викиду як окремої нозологічної форми, роль ішемічної хвороби серця та реваскуляризації міокарда у формуванні та прогресуванні ХСН, а також сучасні дані щодо участі магнію в регуляції серцево-судинних функцій і перспективи застосування магнію оротату. Структура огляду є логічною, а його зміст дозволяє обґрунтовано визначити невирішені питання, які стали підставою для формулювання завдань дослідження. Слід відзначити переважання іноземних джерел, що свідчить про орієнтацію автора на провідну міжнародну наукову думку.

Розділ 2 «Об'єкт і методи дослідження» (11 стор.) є методично вивіреним. Детально описано формування когорти дослідження з 120 пацієнтів, визначено критерії включення та виключення, представлено дворівневий дизайн – з первинним розподілом за реваскуляризаційним

статусом та наступною рандомізацією на чотири лікувальні групи. Методи дослідження охоплюють сучасні клінічні, ехокардіографічні та лабораторні підходи, включаючи визначення NT-proBNP, sST2, галектину-3, лейкоцитарних індексів системного запалення (NLR, PLR, SII, SIRI, AISI).

У розділі 3 (14 стор.) «Клініко-інструментальна та лабораторна характеристика ХСН в залежності від стану реваскуляризації міокарду» відображено порівняння клініко-інструментального та лабораторного профілю реваскуляризованих та нереваскуляризованих хворих, документуючи суттєві міжгрупові відмінності. Особливого значення надано паралельному аналізу традиційних ехокардіографічних параметрів і сучасних біомаркерних показників – нейрогуморальних, запальних і фіброзних, – що дозволяє отримати багаторівневу характеристику патологічного процесу. Встановлені закономірності переконливо підтверджують клінічну значущість реваскуляризаційного статусу як фактора, що визначає особливості перебігу ХСН.

Розділ 4,(38 стор.) «Ефективність додаткового застосування препаратів магнію у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та реваскуляризацією міокарду» присвячений фармакологічній оптимізації лікування реваскуляризованих хворих, і **розділ 5,(стор.) «Ефективність додаткового застосування препаратів магнію у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю без реваскуляризації міокарду»**, що аналізує ефективність терапії у нереваскуляризованих пацієнтів, побудовані за єдиним концептуальним підходом. В обох розділах здійснено паралельне порівняння стандартної терапії та її поєднання з магнію оротатом за широким спектром клінічних, функціональних, ехокардіографічних та лабораторних параметрів. Отримані результати свідчать про статистично достовірні переваги комбінованого підходу в обох підгрупах, а виявлені відмінності у темпах досягнення терапевтичного ефекту між реваскуляризованими та нереваскуляризованими хворими становлять самостійну наукову цінність. Матеріал викладено послідовно, таблиці та рисунки адекватно ілюструють текст.

Розділ аналізу та узагальнення результатів вирізняється зрілістю аналітичного мислення. Здобувач здійснив коректне зіставлення власних даних із результатами провідних вітчизняних і зарубіжних досліджень, обґрунтовує патогенетичну доцільність застосованих підходів та формулює концептуальні узагальнення, що виходять за межі простого опису отриманих даних і мають самостійну наукову цінність.

Висновки є лаконічними, конкретними та повністю відповідають поставленим меті й завданням дослідження. **Практичні рекомендації** відрізняються вираженою клінічною спрямованістю та можуть бути безпосередньо впроваджені у практику лікарів первинної та спеціалізованої кардіологічної допомоги, а також лікарів невідкладної медицини при веденні пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю.

Список використаних джерел оформлено відповідно до вимог і повністю відповідає тематиці дисертації. Глибина наукового пошуку складає 10 років. **Додатки** містять перелік публікацій здобувача, відомості про апробацію результатів та акти впровадження у клінічну практику і навчальний процес.

В цілому дисертаційна робота є завершеною, цілісною та добре структурованим науковим дослідженням, виконаним на сучасному методологічному рівні, що свідчить про зрілість здобувача як науковця.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертаційного дослідження рекомендовано для широкого впровадження у практичну діяльність лікарів кардіологічного, терапевтичного профілю та лікарів невідкладної медичної допомоги. Розроблені підходи до диференційованої оцінки клінічного стану пацієнтів із ХСН ішемічного генезу з урахуванням реваскуляризаційного статусу доцільно включити до регіональних і національних протоколів надання кардіологічної допомоги. Обґрунтовані схеми застосування магнію оротату можуть бути впроваджені у роботу відділень кардіологічного, терапевтичного та реабілітаційного профілю. Теоретичні положення та практичні рекомендації доцільно використовувати у викладанні внутрішньої медицини, кардіології та невідкладної медичної допомоги на додипломному і післядипломному рівнях.

9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За висновком комісії з виявлення та запобігання плагіату ІФНМУ (наказ ректора №1229-д від 23.09.2024 р.), у дисертаційній роботі Кобрина Олексія Тарасовича ознак плагіату не виявлено. Коефіцієнт подібності 1 становить 3,98%, коефіцієнт подібності 2 – 0,69% (станом на 16.04.2026 р.). Отримані показники є прийнятними і переконливо свідчать про самостійний характер виконаного дослідження та відповідність вимогам академічної доброчесності.

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

Загалом дисертаційне дослідження О.Т. Кобрина «Особливості перебігу і лікування хронічної серцевої недостатності після реваскуляризації міокарду» написане за класичною схемою, виконане на високому науково-методичному рівні, дисертація оформлена відповідно до чинних рекомендацій, а отримані автором результати можна вважати суттєвим досягненням в розв'язанні конкретного клінічного завдання щодо ефективності магнію оротату як патогенетично обґрунтованого компоненту комплексної терапії ХСН ішемічного генезу з помірно зниженою фракцією викиду ЛШ незалежно від наявності реваскуляризації.

В рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

1. У дисертаційній роботі представлено результати шестимісячного спостереження за пацієнтами на тлі проведеного лікування. З позицій невідкладної медицини особливий інтерес становить питання про ранні терапевтичні ефекти: чи фіксувалися відмінності між групами вже на перших тижнях лікування, і чи може динаміка біомаркерів у перші 2–4 тижні слугувати предиктором подальшої ефективності терапії та прогнозування?

2. В роботі показано, що додавання магнію оротату до протокольної терапії супроводжується достовірним зниженням рівнів маркерів запалення та фіброзу. Чи можете Ви пояснити, за рахунок якого саме механізму — протизапального, антифібротичного чи нейрогуморального — реалізується цей ефект, і яким чином отримані Вами дані дозволяють розмежувати внески цих механізмів у загальний терапевтичний результат?

3. У дисертації чотири групи пацієнтів порівнюються між собою за динамікою широкого спектру показників. Разом з тим, залишається нез'ясованим питання про якість життя хворих як інтегрального критерію ефективності лікування. Чи оцінювались суб'єктивні зміни самопочуття та повсякденної активності пацієнтів за стандартизованими опитувальниками, і якою мірою суб'єктивна динаміка корелювала з об'єктивними клінічними та лабораторними змінами?

Поставлені запитання мають дискусійний характер і жодним чином не ставлять під сумнів наукову та практичну цінність дисертаційної роботи.

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 та практично значущу проблему сучасної кардіології та внутрішньої медицини, а саме – обґрунтовує доцільність застосування та ефективність магнію оротату як патогенетично обґрунтованого компоненту комплексної терапії ХСН ішемічного генезу з помірно зниженою фракцією викиду ЛШВ незалежно від наявності реваскуляризації.

За актуальністю теми, науковою новизною, обсягом та якістю виконаного дослідження, методологічним рівнем, достовірністю висновків, теоретичним і практичним значенням дисертація повністю 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, тому автор дисертаційної роботи Кобрич Олексій Тарасович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент,

Заслужений діяч науки і техніки України,

завідувач кафедри невідкладної медичної допомоги

Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Микола ШВЕД



Особистий відпис

Тернопіль

Заступник ректора з кардіологічної допомоги
Тернопільського національного
медичного університету