

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

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 Чмир Наталії Василівни «Ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому: патогенетичні механізми, клінічні взаємозв'язки, оптимізація лікування», подану до Разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.069 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України для офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я)

Дисертаційна робота Чмир Наталії Василівни присвячена оптимізації діагностики, прогнозування ускладненого перебігу та ефективності лікування хворих на ІХС і ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому на основі вивчення клінічних проявів синтропічної патології, показників вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, вмісту у крові кортизолу, пролактину, ТТГ, вТ4 та змін ехокардіографічних показників.

Актуальність теми. Актуальність дисертаційного дослідження Чмир Наталії Василівної визначається тим, що серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема ІХС, продовжують формувати негативні медико-демографічні тенденції в Україні та світі (Коваленко В.М. і співавт. 2018-2022; Townsed N. 2019; Karr S. 2021), які істотно впливають на основні показники здоров'я: захворюваність, інвалідність, смертність, тривалість та якість життя населення. Ризик виникнення ускладнень та смерті при ІХС зростає відповідно до збільшення кількості ФР та коморбідних захворювань. Вагомими ФР ССЗ є ЦД 2 типу та метаболічне абдомінальне ожиріння (МС), які через значне збільшення рівня поширеності стали глобальною проблемою охорони здоров'я. За даними міжнародної статистики(ВООЗ), кожен третій дорослий і кожна восьма дитина у світі мають надлишкову масу тіла, в світі налічується близько 422 млн осіб з цукровим діабетом (у країнах Європи їх близько 60 млн), і кожен пятий з них страдає ожирінням і МС. Не є виключенням щодо цієї проблеми й Україна. Згідно з даними Державної служби статистики за 2020 рік нормальну масу тіла мають 41% чоловіків, надлишкову – 45%, а понад 13% страждають на ожиріння. Поширеність ЦД2 в Україні досить висока і становить біля 2% в загальній популяції та понад 5% в певних соціальних групах (гіподинамія, любителі «fastfood», курці тощо).

На сьогодні метаболічний синдром розглядають як кластер факторів ризику виникнення цукрового діабету та ішемічної хвороби серця (ІХС). Із-за взаємообтяжуючих впливів цих патологій ризик виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань та ЦД 2 типу за наявності МС подвоюється. У них, зокрема, виявили вищу поширеність субклінічного атеросклерозу та кальцинозу коронарних артерій, виражені мікро- та макроваскулярну дисфункцію, ендотеліальну дисфункцію та структурно-функціональні зміни міокарда з систоло-діастолічною дисфункцією серця. Хворі з ІХС за наявності МС, мають підвищений ризик розвитку ускладнень після стентування коронарних артерій. У хворих з ЦД 2 типу в 2 рази підвищений ризик розвитку ІХС, а ризик смертності від неї в 2 - 4 рази вище, в порівнянні з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну.

Основною причиною таких негативних клінічних та медико-демографічних тенденцій вважають розвиток у цих коморбідних хворих інсулінорезистентності (Reaven GM, Chen YD, 1996), яка посилює дисліпідемію та системне низькоінтенсивне запалення, а хронічна гіперглікемія, інсулінорезистентність (ІР), дисфункція ендотелію, хронічне системне запалення і оксидативний стрес розглядають як фактори патогенезу атеросклеротичного ураження судин при МС і ЦД2. Дана концепція (Sinith, 1960) добре підтверджена експериментальними та клінічними дослідженнями (IRAS, 2013).

Разом з тим, на даному етапі ще недостатньо досліджено особливості вуглеводного та ліпідного метаболізму, гормонального спектру за наявності синтропічної патології ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС. Існує необхідність проведення досліджень щодо особливостей розвитку і перебігу окремих складових (проявів) метаболічного синдрому у цих коморбідних пацієнтів та оптимізації лікувально-діагностичної тактики хворих із даною патологією.

Саме вивченню цих актуальних проблем внутрішньої медицини та кардіології присвячено наукове дослідження Чмир Наталії Василівної.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації 0120U105733), співвиконавцем якої є дисертантка.

Тема дисертації Чмир Наталії Василівної затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 від 26.09.2018р).

#### **Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Основні положення дисертації базуються на вивченні достатньої кількості матеріалу. Після отримання письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідних законів України у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю МС обстежено 319 пацієнтів, яких в залежності від наявності у них ІХС та/чи ЦД 2 типу, розподілено у 6 клінічних груп (перший етап дослідження): I групу - 82 пацієнти з МС, II групу – 39 хворих з компенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС, III – 35 хворих з декомпенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС, IV – 44 пацієнти з ІХС, що виникла на ґрунті МС, V – 44 хворі з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС, VI групу – 75 пацієнтів з ІХС та декомпенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС. До контрольної групи включено 40 практично здорових осіб. Обстежені пацієнти були співставимі за віком і статтю, 30,1% (96 із 319) становили чоловіки і 69,9% (223 із 319) – жінки у віці від 29 до 60 років.

Для вирішення поставлених завдань застосовано (крім рутинних обстежень) комплекс лабораторних та інструментальних методів (ехокардіографію), які відповідають меті та завданням дослідження. Пацієнтам проведені загальноклінічне обстеження; дослідження ліпідного спектру (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, КА); показники вуглеводного обміну (рівень глюкози крові натще, інсуліну, HbA<sub>1c</sub>, індекс НОМА-IR); вмісту у крові кортизолу, пролактину, ТТГ, вТ4); ЕхоКГ. Достатня кількість обстежень дозволила авторці отримати коректні статистичні дані.

Другий етап дослідження передбачав обстеження 27 пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС (дослідна група), яким призначали телмісартан у дозуванні 80 мг/добу упродовж 1 міс у складі комплексної терапії (амлодипін, розувастатин, ацетилсаліцилова кислота, метформін) та порівняли їх з 24 хворими (група порівняння), які в складі вищевказаного комплексного лікування отримували замість телмісартану раміприл у дозі 5 мг/добу; а також з контрольною групою здорових осіб.

Авторка провела статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні з використанням програми Microsoft Office Excel, використала критерії Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова (для визначення нормальності розподілу показників), U-критерій Манн-Вітні (зі статистичними характеристиками у вигляді «медіана [нижній; верхній квантилі]»); T-критерію Стьюдента; коефіцієнт кореляції Пірсона. При побудові прогностичної моделі вірогідності розвитку ІХС у пацієнтів з МС дисертантка використала метод логістичної регресії (при цьому достовірність обчислених коефіцієнтів перевірялась за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, аналізувався R-квадрат Наделькеркеса (для визначення тої частки дисперсії, яку

можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель чинників), що в кінцевому результаті дозволило дисертантці встановити залежність розвитку ІХС при МС та ЦД 2 типу, а також робити персоніфікований індивідуальний прогноз вірогідності розвитку ІХС в залежності від індивідуальних значень ознак, які були включені у регресійну модель.

Роботу узгоджено комісією з питань етики наукових досліджень експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького щодо проведення наукових досліджень, експериментальних розробок за участю людини (витяги з протоколів № 5 від 22 травня 2019 року та № 2 від 20 лютого 2023 року).

Здобувачкою опрацьовано 242 джерела літератури, глибина наукового пошуку 5-10 років. У достатній кількості (49 таблиць та 17 рисунків) використано ілюстративний матеріал, який повністю відображає об'єм проведених досліджень.

Отже, сучасний науково-методичний рівень роботи, репрезентативність вибірки, висока інформативність використаних методів дослідження (що відповідають меті та завданням дослідження) та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати отримані результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними і науково обґрунтованими, мають теоретичне і практичне значення для охорони здоров'я.

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

Дисертанткою вперше з'ясовано патогенетичні і клінічні взаємозв'язки між МС, ІХС та ЦД 2 типу та запропоновано використання таких маркерів діагностики даної синтропічної патології як показників вуглеводного обміну (індекс НОМА-IR, вміст у крові глюкози та інсуліну, HbA1c) та ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, КА), а також показників рівнів кортизолу, пролактину, вТ4 та ТТГ.

Автор доповнила наукові дані щодо механізмів прогресування обмінних порушень за наявності ІХС та ЦД на тлі МС. Показано, що за умов декомпенсації ЦД 2 типу розвиваються важчі порушення ліпідного обміну, реєструються вищі значення кортизолу, а у жінок – і пролактину, що вказує на кращі компенсаторні можливості щодо відновлення порушень метаболізму у жінок.

Доповнено наукові дані щодо ефективності терапії телмісартаном у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на тлі МС. За результатами логістичної регресії встановлено, що такі чинники як пролактин (у жінок) та ХС ЛПВЩ мають превентивну дію щодо виникнення ІХС, тоді як ЦД, вік, кортизол, ТТГ, ТГ, КА, ІМТ, HbA1c мають провокуючу дію.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дисертаційного дослідження мають практичне значення, обґрунтовують необхідність оптимізації діагностичної тактики пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на тлі МС, прогнозування розвитку ускладнень перебігу даної синтропічної патології (маніфестації субклінічного гіпотиреозу, порушень ліпідного та вуглеводного обміну), що визначає подальшу лікувальну тактику. З цією метою дисертанткою розроблено прогностичну модель вірогідності індивідуального ризику виникнення ІХС у пацієнтів з МС і запропоновано використовувати її у практичній медицині.

Авторкою обґрунтовано також доцільність оптимізації лікування пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС блокатором рецепторів ангіотензину II – телмісартаном (у складі комплексної терапії), що дозволяє впливати на різні ланки патогенезу синтропічної патології (АТ, інсулінорезистентність та метаболічні порушення).

*Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу клінік Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру та КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова» (терапевтичний центр, нефрологічне відділення), а також у практичну роботу КНП «Городоцька центральна лікарня» (терапевтичне і поліклінічне відділення), КНП «Мостиська міська лікарня» (терапевтичне і поліклінічне відділення), та 3 МКП м. Львова.*

**Теоретичне значення отриманих результатів.** Отримані результати мають теоретичне значення: автор доповнила і розширила наукові дані щодо ролі інсулінорезистентності в розвитку тяжчого і ускладненого перебігу даної синтропічної патології, довела, що ІХС та ЦД 2 типу на тлі МС слід трактувати як синтропічну патологію, в основі якої лежать спільні патогенетичні механізми. Розширила показання для застосування в клінічній практиці блокатора рецепторів ангіотензину II - телмісартану.

Теоретичні положення дисертаційного дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини та кафедрі сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.** Дисертаційна робота Чмир Наталії Василівни «Ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому: патогенетичні механізми, клінічні взаємозв'язки, оптимізація лікування» за структурою, мовою та стилем виконана відповідно до вимог щодо оформлення дисертації МОН України (наказ МОН від 12.01.2017 року № 40 «Про

затвердження Вимог до оформлення дисертації»), містить: анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки.

Дисертація займає 285 сторінок(основний текст – 160 сторінок), ілюстрована 49 таблицями та 17 рисунками. Список використаних джерел налічує 242 посилання, сформований з використанням бібліографічного програмного забезпечення Mendeley (що підтверджує використання сучасних наукових засобів).

**В анотації** (українською та англійською мовами) лаконічно викладено мету і завдання дослідження, дизайн, методи дослідження, висновки, наукову новизну та практичне значення результатів роботи, впровадження у практику та ключові слова.

**Вступ** викладено на 8 стор., у ньому автор обґрунтовує актуальність теми, мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, методи дослідження, вказує наукову новизну, практичне значення, впровадження в практику результатів дослідження, дає інформацію про особистий внесок та апробацію результатів дисертації, кількість друкованих праць і структуру та обсяг дисертації.

Мета сформульована чітко, відповідає спеціальності. Завдання дослідження розкривають мету, послідовно побудовані та стосуються широкого кола проблем. Результати виконаної роботи широко впроваджені в клінічну практику та навчальний процес, достатньо висвітлені в наукових виданнях, а також обговорені на наукових форумах в Україні та за кордоном.

**Огляд літератури** (32 стор.) «Сучасні погляди на перебіг ІХС в осіб з МС та ЦД 2 типу» складається з п'яти підрозділів, які відображають основні напрямки досліджень вищевказаної патології. Огляд літератури включає аналіз 242 сучасних літературних джерел. Всебічно висвітлені сучасні погляди на перебіг ІХС та ЦД 2 типу за наявності МС. Детально описано поширеність ІХС, зокрема гендерні особливості і фактори ризику та наведено дані щодо смертності. Широко описано хронологію визначень МС, дані метааналізів щодо поширеності, серцево-судинних ризиках та лікування МС. Висвітлено аналіз літературних джерел щодо особливостей перебігу ІХС у пацієнтів з ЦД 2 типу. Дисертантка детально описує клінічне значення змін кортизолу, пролактину, ТТГ та вТ4. Авторка обґрунтовує доцільність застосування телмісартану завдяки його фармакологічним особливостям та механізму патогенетичного впливу при даній синдропічній патології.

Розділ написаний ґрунтовно, використані сучасні англомовні літературні публікації. Глибина літературного пошуку складає останні 5-10 років.

**Другий розділ «Матеріал та методи досліджень»** (18 стор.) складається з 6 підрозділів, включає 2 рисунки, 6 таблиць та 7 розрахункових формул. Перший підрозділ включає клінічну характеристику обстежених хворих, в другому - чітко наведено дизайн дослідження, критерії включення та виключення, у третьому підрозділі детально описана характеристика методів дослідження, четвертий – присвячений лабораторним методам, п'ятий – дослідженню структурно-функціонального стану міокарда, шостий – інформації про використані статистичні методи дослідження (з детальним описом етапності методу логістичної регресії).

Загалом, обсяг матеріалу достатній, а методи дослідження, використані в дисертації є інформативними та достатніми для вирішення завдань дисертаційної роботи.

**Результати власних досліджень дисертантка описує у розділах 3,4,5.**

**У розділі 3 «Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з МС, ІХС на ґрунті МС та ЦД 2 типу на ґрунті МС»** дисертантка детально з'ясувала зміни клінічно-інструментальних та лабораторних показників в осіб з МС в залежності від наявності ІХС чи ЦД 2 типу в порівнянні з МС та групою контролю. Розділ включає 3 підрозділи, містить 29 таблиць. **Перший підрозділ** присвячений дослідженню вищевказаних показників у пацієнтів з МС без ЦД 2 типу і без ІХС в порівнянні з групою здорових осіб. Поряд із змінами антропометричних показників (маси тіла, ІМТ, ОТ) у досліджуваних пацієнтів виявлено підвищення показників АТ, що відповідають АГ I ступеня, достовірно вищі щодо групи контролю: рівень глюкози крові натще, HbA<sub>1c</sub>, індекс НОМА та вміст інсуліну в крові; параметри ліпідного спектру крові (збільшення рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ та КА). Наявність дисліпідемії, ІР, а також АГ супроводжувалась появою структурних змін міокарда у вигляді збільшення (щодо значень практично здорових осіб) товщини МШП і передньо-заднього розміру ЛП. Дисертантка виявила наявність гендерних особливостей гормонального спектру у даних пацієнтів: у жінок, на відміну від чоловіків - підвищення рівня ТТГ; пролактин достовірно підвищений лише у жінок (в межах референтних значень). Виявлено також підвищення рівня кортизолу, що не залежало від статі. Значення вТ4 (як у чоловіків, так і в жінок) були на рівні показників контрольної групи.

**У другому підрозділі наведено результати дослідження** особливостей вищевказаних параметрів у групі ІХС на тлі МС. Проведено порівняння груп ІХС на ґрунті МС та групи МС. Показники АТ таких пацієнтів були вищими в порівнянні з пацієнтами з МС. Авторкою виявлено достовірно значнішу інсулінорезистентність (вищий індекс НОМА у даних пацієнтів щодо групи з

МС та здорових осіб). Показано, що порушення ліпідного обміну у пацієнтів з ІХС на тлі МС глибші – ( достовірно підвищені не лише ТГ та ХС ЛПДНЩ, а й рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ, а також нижчі значення ХС ЛПВЩ). За наявності ІХС виявлено не лише достовірне зростання товщини МШП та розмірів ЛП, але й збільшення ТЗС ЛШ та КДР ЛШ. Виявлено авторкою гормональні особливості: рівень ТТГ, (який достовірно вищий у жінок групи МС та у групі ІХС та підвищений у чоловіків (щодо групи МС, де він в нормі); кортизол підвищений лише у чоловіків (щодо контролю та групи з МС); рівень пролактину та вТ4 відповідає значенням групи здорових осіб.

*У третьому підрозділі цього розділу* дисертанткою досліджено відмінності вищевказаних параметрів у пацієнтів з ЦД 2 типу на тлі МС в залежності від стану компенсації ЦД. Незалежно від ступеня компенсації, зберігаються зміни антропометричних параметрів (збільшення маси та індексу маси тіла, окружності талії), відмічаються підвищені рівні САТ і ДАТ а також вмісту у крові ЗХС, ТГ та ЛПДНЩ. Виявлено, що значення показників вуглеводного обміну, гормонального спектру та дані ЕхоКГ мають відмінності, залежно від ступеня компенсації ЦД.

З'ясовано, що компенсований ЦД 2 типу на тлі МС характеризується достовірним підвищенням вмісту у крові ТТГ та рівнем у межах норми кортизолу, в той час як декомпенсований – зростанням значень кортизолу і рівнем ТТГ в межах референтних значень. Вміст у крові пролактину, незалежно від ступеня компенсації ЦД, достовірно підвищений лише у жінок.

В кінці розділу автор наводить резюме та короткі висновки, які відображають новизну дослідження. За результатами цих досліджень опубліковано 3 журнальних статті та 1 тезисне оприлюднення на науковому форумі.

**У розділ 4 «Особливості клінічних проявів, вуглеводного та ліпідного обміну, гормонального статусу у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС»** авторка включила три підрозділи, ілюстровані 10 таблицями та 4 рисунками. *Перший підрозділ* присвячений дослідженню особливостей показників у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на тлі МС. При цьому виявлено, що залежно від компенсації ЦД 2 типу спостерігались достовірні зміни ліпідного та вуглеводного обмінів, суттєвіші за умови декомпенсації ЦД 2 типу. Значення ХС ЛПВЩ були достовірно знижені, як за наявності компенсованого, так і декомпенсованого ЦД 2 типу. Автор з'ясувала, що достовірне зростання рівня ТТГ на тлі референтних значень кортизолу і пролактину спостерігається за наявності ІХС та компенсованого ЦД 2 типу на ґрунті МС, а збільшення вмісту у крові кортизолу, пролактину (у жінок) і нормальний рівень ТТГ – за умови ІХС та декомпенсованого ЦД 2 типу на тлі



МС. *В другому підрозділі* дисертантка наводить порівняльний узагальнений аналіз усіх досліджуваних груп між собою та щодо групи здорових осіб. Виявлено ряд абсолютних та відносних відмінностей між досліджуваними показниками у групах. Усі результати наочно відображено у вигляді підсумкової таблиці, що включає всі досліджувані показники і групи. *Третій підрозділ* присвячений визначенню вірогідності розвитку ІХС у пацієнтів з наявністю МС. Автор розробила прогностичну модель і чітко навела приклади її використання в клінічній медицині: відібрала 15 факторів, що могли б впливати на розвиток ІХС у пацієнтів з МС. Використано метод логістичної регресії, покроково включено достовірні ознаки за методом Вальда, в результаті виокремлено 10 факторів, які мають достовірний вплив на розвиток ІХС. За допомогою цього методу дисертантці вдалось встановити залежність досліджуваної ознаки (ІХС) від значень декількох інших ознак, а також робити персоналізований прогноз вірогідності розвитку ІХС в залежності від індивідуальних значень ознак, які були включені у регресійну модель.

Виклад матеріалу в даному розділі завершується резюме та списком опублікованих робіт за матеріалами даного розділу –1 журнальна стаття та 2 тези конференцій.

*У розділі 5 «Застосування телмісартану в складі в складі комплексного лікування пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС: особливості клінічних проявів, зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів, характер гормонального статусу»* автор детально обґрунтувала доцільність призначення блокатора рецепторів ангіотензину 2 телмісартану в ролі патогенетичної терапії за наявності синтропічної патології ІХС та ЦД 2 типу на тлі МС. Розділ ілюстрований 4 таблицями та 11 рисунками.

Детально обґрунтовано вибір груп дослідження та описано дизайн 2 етапу дослідження (обстеження та методику лікування пацієнтів обстежених груп). Дисертантка описує динаміку АТ до і через 1 міс. лікування із застосуванням телмісартану по 80 мг/добу в порівнянні з показниками групи хворих, яким призначали раміприл по 5мг/добу. Вивчено також динаміку параметрів вуглеводного та ліпідного обміну і гормональних показників. Виявлено, що застосування телмісартану у пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на тлі МС зумовлювало суттєве стихання клінічних проявів досліджуваної патології (за контролем АТ та зниженням рівнів глюкози, інсуліну та індексу НОМА-ІR). Виразніше зменшувався вміст у крові ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Відмічено також достовірне зростання (в межах референтних значень) вмісту у крові пролактину (у жінок і у чоловіків) і вТ4 та нормалізацію рівня ТТГ.

Матеріали даного розділу опубліковані в 1 журнальній статті та 2 тезисних роботах і оприлюднені на наукових форумах.

**Розділ «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» (25 стор)** написаний на високому науковому рівні. У даному розділі дисертантка детально і всебічно аналізує отримані результати, порівнюючи їх із сучасними літературними даними та обґрунтовує актуальність проведеної дисертаційної роботи. Показано пріоритетність власних наукових розробок, а також перспективність подальших досліджень. Отриманий позитивний клінічний результат дозволяє рекомендувати основні положення дисертації до впровадження в широку клінічну практику.

**Висновки** у кількості 5 базуються на даних, отриманих при виконанні дисертації, сформульовані лаконічно у достатньому об'ємі та чітко відповідають поставленим завданням і меті дисертаційного дослідження.

Доцільними є наведені **практичні рекомендації**, які легко впровадити в клінічну практику. Застосування розробленої автором прогностичної моделі вірогідності розвитку ІХС у хворих на метаболічний синдром або ЦД 2 типу сприятиме ранній діагностиці розвитку супутної патології та ускладненого перебігу даної синдронової патології, її своєчасному та адекватному лікуванню.

**Список використаних джерел** сформований відповідно до сучасних вимог, включає 242 сучасні літературні посилання.

В цілому оформлення дисертації здійснено відповідно до вимог МОН України і не викликає зауважень.

**Повнота викладу результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях, особистий внесок у них автора.** За матеріалами дисертації опубліковано 17 друкованих праць, з них 10 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному періодичному виданні, внесеному до наукометричної бази даних Scopus, 5 тез у матеріалах конгресів та конференцій, 1 патент.

Результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на XVII Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Львів, 20-22 вересня 2018 р.); підсумковій LX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвяченій 60-річчю ТДМУ (м. Тернопіль, 14 червня 2017 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (м. Дніпро, 7-8 квітня 2017 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (м. Львів, 21-22 квітня 2017 р.); XIX Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Ужгород, 27-29 жовтня 2022 р.).

Таким чином, всі наведені в розділах матеріали дисертації висвітлені Чмир Н.В. в опублікованих наукових працях.

**Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.** Загалом дисертаційна робота Чмир Н.В., що виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (науковий керівник д. мед. н., проф. Дутка Р.Я.), написана за класичною схемою, виконана на високому науково-методичному рівні, побудована та оформлена згідно чинних рекомендацій, відповідає вимогам ПОРЯДКУ, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р., і розв'язує актуальне науково-практичне завдання сучасної клінічної медицини – оптимізація діагностики та ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця і цукровий діабет 2 типу за наявності метаболічного синдрому на основі вивчення клінічних проявів синдронової патології, показників вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, вмісту у крові кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4) та змін ехокардіографічних показників.

Отримані автором результати можна вважати суттєвими досягненнями в розв'язанні конкретного клінічного завдання щодо своєчасної діагностики, зокрема, ІХС за наявності ЦД 2 типу та метаболічного синдрому, прогнозування перебігу хвороби, розвитку ускладнень та удосконалення лікування даної синдронової патології.

Тому можна заключити, що в цілому, дисертаційна робота Чмир Н.В. виконана на достатньому науково-методичному рівні, але є певні **зауваження** щодо її дизайнерського оформлення:

1. Наявні окремі технічні, орфографічні та стилістичні недоліки в оформленні тексту (неповністю заповнені сторінки), не стандартизовані таблиці та рисунки.

2. Висновки значні за об'ємом, перевантажені допоміжною інформацією і вимагають дещо конкретнішого викладу отриманих автором результатів.

Разом з тим, вказані недоліки не знижують наукової цінності роботи і не впливають на позитивну її оцінку в цілому.

В рамках наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні **запитання:**

1. З якими, на Вашу думку, змінами в організмі пов'язаний виявлений Вами надзвичайно високий ризик розвитку ІХС у хворих на ЦД 2 типу та/або метаболічний синдром?
2. Ви запропонували новий оригінальний спосіб (методику) стратифікації та прогнозування ризиків розвитку ІХС у хворих на ЦД 2 типу та/або метаболічний синдром, при цьому в логістичній регресії використали до десяти параметрів показників, що, відповідно, утруднює її широке використання в реальній клінічній практиці, то виникає запитання, а яка вага

кожного з використаних вами складових регресії і чи можливо спростити (зменшити число використаних параметрів) без суттєвої втрати її прогностичної вірогідності?

3. Які фармакологічні властивості блокатора рецепторів ангіотензину II - телмісартану дозволяють Вам рекомендувати його в якості базисної терапії для лікування досліджуваної Вами синтропічної патології?

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.** Рукопис дисертаційної роботи Чмир Наталії Василівної «Ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому: патогенетичні механізми, клінічні взаємозв'язки, оптимізація лікування» перевірено на плагіат за допомогою програми StrikePlagiarism. Рівень оригінальності для даного дослідження становить 95%, співпадіння наявні із власними публікаціями, окремими посиланнями на бібліографічні джерела, загальнонавчаними термінами та словосполученнями. Всі внутрішньотекстові цитування та список літератури оформлені згідно рекомендацій Міністерства освіти і науки України. Дисертанткою дотримано вимог норм законодавства про авторське право.

Таким чином, у рецензованій дисертаційній роботі не встановлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації або інших порушень, які могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертанткою наукового дослідження.

### **Висновок**

#### **про відповідність дисертації вимогам, які висувуються до наукового ступеня доктора філософії**

Аналіз змісту дисертації та опублікованих праць **Чмир Н.В.** дає підстави для висновку про те, що її дисертаційна робота на тему: «Ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому: патогенетичні механізми, клінічні взаємозв'язки, оптимізація лікування», виконана під науковим керівництвом професора **Дутки Р.Я.**, і представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я), є завершеним, цілісним і самостійним науковим дослідженням, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення і вирішує актуальне науково-практичне завдання щодо покращення тактики лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу за наявності метаболічного синдрому шляхом оптимізації діагностики проявів синтропічної патології та прогнозування розвитку ускладненого перебігу за показниками вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові, параметрами кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4) та змінами ехокардіографічних показників.

Дисертаційне дослідження за методичним рівнем, актуальністю, обсягом спостережень, науковою новизною, обґрунтованістю висновків та практичною цінністю відповідає існуючим вимогам до дисертацій згідно наказу МОН України від 12 січня 2022 року № 44 про затвердження Порядку присудження наукового ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, а пошукачка Чмир Наталія Василівна заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора філософії з 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 ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор Швед М. І.**



Особистий підпис \_\_\_\_\_

завіряю

заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету