

## ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувача кафедри невідкладної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктора медичних наук, професора Шведа Миколи Івановича на дисертаційну роботу Прокоси Мар'яни Ігорівни «Обґрунтування ефективності метаболічної терапії при сумісному застосуванні з комбінованими антигіпертензивними засобами у хворих на артеріальну гіпертензію», подану до Разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.075 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 Прокоси Мар'яни Ігорівни присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) I-II стадії, 1-2 ступенів на основі вивчення особливостей клінічного перебігу, добового моніторингу артеріального тиску (АТ), оцінки показників ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції, показників ліпідного спектру крові при застосуванні комбінованих антигіпертензивних засобів в поєднанні з метаболічною терапією - кверцетином.**

**Актуальність теми.** Актуальність дисертаційного дослідження Прокоси Мар'яни Ігорівни визначається тим, що артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ)., а експерти ВООЗ прогнозують, що поряд із істотним зростанням частоти захворюваності на АГ до 1,5 млрд осіб у 2025 році, очікується близько 7,6 млн випадків передчасних смертей (13,5 % від загальної смертності). При цьому доведено, що ризик виникнення ускладнень і смерті при АГ зростає відповідно до кількості супутніх факторів ризику, а їх мають понад 60-80 % хворих на АГ. В українській популяції лише у 1 % хворих з підвищеним АТ не виявлено факторів ризику (Коваленко В.М., Сіренко Ю.М. 2018-2021). У кожного восьмого хворого АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, у 61 % хворих – з трьома і більше факторами ризику(ФР). У 46 % осіб з підвищеним АТ виявляють ожиріння, у 67 % – гіперхолестеринемію, 23 %

хворих з АГ курять, 83 % – вживають надмірні дози алкогольних напоїв, 48 % – ведуть малорухомий спосіб життя (Benjamin EJ, 2019; Dong Y, 2019; Bin Zhou, 2021). Встановлено також, що наведені вище ФР розвитку і прогресування АГ провокують розвиток оксидативного стресу, призводять до порушення функції ендотелію, що викликає посилення вазоконстрикції, тромбогенезу і пригнічення ендотелійзалежної дилатації та формування морфо-функціональних передумов прогресування АГ, ураження органів-мішеней та розвитку СС ускладнень (Gallo G, 2022; Gbadoe KM, et al. 2016).

Головними орієнтирами для вибору найбільш ефективної тактики лікування АГ в даний час є рекомендації Європейського товариства кардіологів АГ (ESC/ESH, 2018), практичні рекомендації Міжнародного товариства гіпертонії (2020) та ESC з профілактики ССЗ (2021) в яких передбачено головну мету лікування АГ – це не лише досягнення цільового рівня АТ (нижче 140 і 90), але й суттєве зниження ризику СС-ускладнень та смертності. Такими медикаментозними засобами виявились антигіпертензивні препарати І лінії.

Водночас, в реальній лікарській практиці не завжди вдається досягти контролю показників АТ у значної частки пацієнтів, особливо за умови поєднання АГ із ІХС. Ефективність контролю АТ, згідно досліджень Chow et al. (2013) в загальносвітовому масштабі становить 32,5 %, а в нашій країні – лише 14 % випадків. Однією з головних причин низької ефективності антигіпертензивного лікування у пацієнтів з АГ та ІХС є наявність великої кількості додаткових ФР, глибші проатерогенні порушення ліпідного обміну, вищий ступінь активності системного запалення та оксидативного стресу, що зумовлює розвиток більш виражених ознак ЕД. Тому перспективним у цій категорії пацієнтів є використання додаткової цитопротекторної та метаболічної терапії як для збереження структури та функції ендотеліоцитів, кардіоміоцитів в умовах ішемії, так і способу покращення контролю АТ.

Особливе місце серед таких засобів займає кверцетин, що має доведену антиоксидантну активність, протизапальну, антимуtagenну, імуномодулюючу властивості і демонструє виражений терапевтичний потенціал при гострих (ГКС) та хронічних(ІХС, СН) коронарних захворюваннях, діабеті та його ускладненнях тощо (Arnett DK, 2019;Abdurakhmanov Z, 2021; Abe J, Berk BC, 2020). Однак, наукових досліджень щодо визначення клінічної ефективності кверцетину у хворих на АГ в поєднанні з факторами ризику ІХС недостатньо для визначення його місця в комплексному лікуванні таких коморбідних пацієнтів. Саме вивченню цього актуального і практично важливого завдання кардіології присвячено наукове дослідження Прокопи М.І.

**Зв'язок теми дисертації з галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота Прокоси В.І. є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ державної реєстрації 0116U004512, термін виконання 2016-2020 рр.), та «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси, куріння та 24 субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», № державної реєстрації 0120U105778, співвиконавцем якої є дисертант. Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10-18 від 23.10.2018).

**Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні положення дисертації базуються на вивченні достатньої кількості матеріалу, проспективно обстежено 120 хворих на АГ I-II стадії 1–2 ступеня віком 35-79 років (середній вік  $58,23 \pm 2,1$  років). Методом сліпої вибірки в залежності від додаткового застосування метаболічної терапії, було сформовано 2 групи. У I групу увійшло 58 хворих, які отримували раміприл/амлодипін у поєднанні з кверцетином (Корвітин® та Квертин виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»); в II групу – 62 хворих, які отримували лише стандартну терапію комбінацією «раміприл/ амлодипін». Кверцетин застосовували за наступною схемою: 0,5 г кверцетину, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину, вводили в/в 2 рази на добу через 12 годин протягом 5 днів. Наступні 12 тижнів амбулаторного лікування хворі отримували кверцетин в таблетках по 40 мг 3 р/добу. За кількістю, віком, статтю обстежені пацієнти в групах порівняні, що дозволило автору отримати коректні статистичні дані.

Для вирішення поставлених завдань застосовано комплекс інструментальних та лабораторних методів, які відповідають меті та завданням дослідження. Разом з рутинними використано широкий комплекс інформативних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження: Холтеровське моніторування ЕКГ та ДМАТ, структурно-функціональні і кардіогемодинамічні параметри діяльності серця вивчали за допомогою двомірної ЕхоКГ і та імпульсно-хвильової доплерографії, а також визначали показники ліпідного спектру крові, вміст цитокінів плазми та стан ендотеліальної функції шляхом визначення продукції NO за сумарним рівнем його кінцевих метаболітів (нітритів та нітратів) в плазмі крові, концентрації ET-1 та розчинних форм адгезивних молекул ендотелію судинної стінки s-ICAM-1,

sVCAM. Здобувачем опрацьовано 261 джерел літератури (57-кирилицею та 204-латиною), глибина наукового пошуку 5 років.

Автор провела статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні за допомогою програми Microsoft Office Excel 2019 та «Statistica 10.0», «StatPlus 7.6» «WizagdPro» з використанням багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу та ROC-аналізу

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, репрезентативність вибірки, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними і науково обґрунтованими.

**Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій.** На основі проведених досліджень авторка формулює важливі наукові положення щодо мультифакторних взаємозв'язків між показниками АТ, недосягненням цільового рівня АТ в процесі протокольного лікування та наявністю у хворого факторів ризику розвитку і прогресування ІХС (проатерогенної дисліпідемії, надлишкової маси тіла, куріння, гіперурикемії, ендотеліальної дисфункції тощо).

Вперше встановлено предиктори недосягнення цільових значень сер.САТ/ДАТ, побудовано мультиваріантну регресійну модель, що дозволяє прогнозувати ризики недосягнення цільових показників АТ при перевищенні цільових або референтних значень окремих показників ДМАТ, маркерів запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові.

Доповнено дані та розширено уявлення про ефективність кверцетину, як комплексного ендотеліопротективного лікарського засобу, а також обґрунтовано доцільність його поєданого застосування у складі стандартної комбінованої антигіпертензивної терапії з метою покращення контролю АТ, швидшого досягнення цільових значень його основних показників та зниження очікуваного ризику серцево-судинних ускладнень.

Вперше доведено, що 12-тижневе застосування кверцетину в комплексі комбінованої антигіпертензивної терапії сприяє кращому контролю всіх показників регуляції АТ у достовірно більшій частині хворих на АГ за рахунок нормалізації патологічних типів доброго профілю АТ, яке досягається внаслідок покращення структурно-функціонального стану міокарда (достовірно інтенсивніше зменшення середніх значень ІММЛШ, ТМШП, частоти епізодів екстрасистолії та пароксизмів ФП), гіполіпідемізуючої здатності кверцетину, (достовірно швидше та інтенсивніше зниження рівнів проатерогенних фракцій ліпідів, а також достовірно більш істотним зниженням середніх рівнів основних показників системного запалення, молекул адгезії та ендотеліальної дисфункції).

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати дисертаційного дослідження мають практичне значення, оскільки прогнозування клінічного перебігу захворювання та виявлення індивідуальних ризиків недосягнення цільового рівня АТ і своєчасне застосування запропонованого авторкою комбінованого лікування таких хворих з включенням кверцетину буде сприяти досягненню цільового рівня АТ у більшій кількості хворих та попередженні розвитку у них ускладнень і частоти смертності. Обгрунтована доцільність визначати незалежні предиктори недосягнення цільових показників АТ та сформовано мультिवаріантну регресійну модель, що дозволяє прогнозувати ризики недосягнення цільових показників АТ при перевищенні цільових або референтних значень окремих показників ДМАТ, маркерів запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові.

*Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу* Центру серця і судин у відділенні кардіології та реперфузійної терапії лікарні Святого Пантелеймона Першого ТМО м. Львова, відділення паліативної допомоги та центру лікування складних порушень серцевого ритму КП «Рівненська обласна клінічна лікарня» РОР ім.Юрія Семенюка та лікувально-діагностичного центру «Сімейний» м. Львова.

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі по кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, кафедрі невідкладної медичної допомоги ДВНЗ Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України та кафедрі невідкладної медичної допомоги ДВНЗ Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, лікувально-діагностичному центрі «Сімейний» м.Львів.

**Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 183 сторінках комп'ютерного тексту (з них основний текст дисертації складає 141 сторінок). Структура дисертаційного дослідження традиційна та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у трьох розділах, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 33 таблицями, 19 рисунками і 11 формулами. Список використаних джерел літератури включає 261 наукових праць, з яких 57 кирилицею і 204 латиною. У кінці кожного розділу результатів власних досліджень наведені публікації

авторки, які відображають наявність представлено дисертаційного матеріалу в опублікованих роботах.

**Анотація дисертації (українською та англійською мовами)** викладена на 13 сторінках і відображає основні наукові напрямки дослідження та їх зміст.

**Вступ** дисертації викладено на 7 сторінках, у ньому автор обґрунтовує актуальність роботи, акцентує увагу на зв'язку роботи з науковими програмами, планами та темами, вірно формулює мету і завдання дослідження, вказує наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок, апробацію результатів дисертації, кількість публікацій, обсяг і структуру роботи.

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 науковій літературі, а також обговорені на наукових форумах в Україні з міжнародною участю.

**Огляд літератури** (29 стор.) «Сучасні погляди на роль ендотеліальної дисфункції та ендотеліопротекції у розвитку та клінічному перебігу артеріальної гіпертензії (огляд літератури)» складається з 7 підрозділів, які відображають основні напрямки досліджень з проблеми, що вивчається. Цей розділ написаний ґрунтовно, з глибоким розумінням як теоретичних, так і практичних питань, обізнаністю проблем практичної медицини, із характеристикою відповідних тенденцій розвитку сучасних аспектів наукових досліджень в кардіології.

Дисертанткою детально описано зростання за останні десятиліття основних статистичних показників з розповсюдженості, захворюваності, смертності та інвалідності серед хворих на артеріальну гіпертензію та вказано рекомендації експертів ВООЗ та Європейського товариства гіпертензії(2018,2023 рр) щодо тактики діагностики і лікування таких хворих. Проведений аналіз літератури вказує на складність досліджуваної проблеми та наявність багатьох невирішених проблем щодо своєчасної діагностики АГ, прогнозування неефективності лікувального процесу в цілому, що може бути обумовлено особливостями клінічного перебігу патологічного процесу у зв'язку з наявністю у пацієнтів великої кількості факторів ризику (понад 3) і поєднанням їх з іншими клінічними станами, зміною парадигми патогенезу хвороби, що й визначило основний напрямок наукових досліджень автора, а саме – дослідження клінічної ефективності у хворих на АГ в поєднанні з комбінованими ФР ІХС кверцетину – препарату, який володіє антиоксидантними, ендотеліймодулюючими, протизапальними, ліпідкоригувальними та іншими метаболічними властивостями.

Огляд літератури за своєю структурою аналогічний структурі дисертації, кожен його підрозділ відповідає окремому розділу власних досліджень і обґрунтовує необхідність проведення окремого фрагменту роботи. Розділ написаний ґрунтовно, використані сучасні англійські літературні публікації. Глибина літературного пошуку, в основному, складає останні 5-10 років.

*Другий розділ «Матеріал і методи дослідження»* (16 стор.) складається з 4 підрозділів. Перший включає загальну клінічну характеристику хворих, підходи до формування груп в залежності від поставлених завдань, характеристику клінічних методів обстеження та етапів дослідження. В 2 та 3 підрозділах описано використані методи дослідження, а саме лабораторні та різноманітні інструментальні методики дослідження, в т. ч. визначення показників ліпідного спектру крові, маркерів ендотеліальної функції та системного запалення, ЕКГ, Холтер-ЕКГ, ДМАТ та ЕхоКГ. Лабораторні та інструментальні дослідження виконано за сучасними технологіями, зауважень немає. В четвертому підрозділі наведено методи статистичної обробки результатів та оцінка їх достовірності. В цілому обсяг клінічного матеріалу достатній, а використані методи дослідження є сучасними, інформативними та адекватними для вирішення поставлених завдань.

*«Результати власних досліджень»* описані у 3-5 розділах, які повністю відображають мету та завдання дослідження. У розділі 3 *«Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску, ехокг та холтер-екг у хворих на артеріальну гіпертензію, залежно від застосування кверцетину в складі комплексної терапії»* (23 стор.) присвячено дослідженню змін показників ДМАТ, ЕКГ, ЕхоКГ у хворих на АГ I-II ступеня під впливом комбінованого антигіпертензивного лікування (раміприл та амлодипін) в поєднанні з кверцетином. Отримані результати дослідної групи коректно порівняно з даними контрольної групи, пацієнти якої отримували рекомендовані ЕС лише раміприл та амлодипін. Авторка з'ясувала, що комбінована терапія з використанням кверцетину приводить до суттєвого покращення показників регуляції АТ, що підтверджується найбільш виразною позитивною динамікою середньодобової ЧСС, варіабельності САТ і ДАТ, а також рівнів ранкового підйому АТ. Дисертантка також відзначає, що за результатами порівняльного аналізу особливостей динаміки показників структурно-функціонального стану міокарда комбіноване лікування значно покращує параметри систолічної та діастолічної функції серця за рахунок позитивного впливу кверцетину на показники ремоделювання серця. При аналізі Холтер-ЕКГ у пацієнтів дослідної групи зафіксовано достовірно нижчі частоти електричної нестабільності міокарда – екстрасистолії та фібриляції



передсердь. Виклад матеріалу в даному розділі завершується резюме. Однак, відсутній список опублікованих робіт за матеріалами даного розділу.

**У розділі 4 «особливості динаміки показників ліпідного обміну, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію, залежно від застосування кверцетину»** (16 стор.) представлено динаміку біохімічних змін показників у хворих на АГ до та після 12 тижневого комплексного лікування з включенням кверцетину і відмічено достовірно більше зниження показників ліпідограми (середніх рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ) та до більш вираженого зменшення частки осіб з перевищенням їх референтних значень, порівняно з пацієнтами контрольної групи. У пацієнтів основної дослідної групи реєстрували також більш істотне зниження середніх рівнів основних показників системного запалення, молекул адгезії та ендотеліальної дисфункції, а також більш виражене зменшення частки осіб з перевищенням їх референтних значень, порівняно з пацієнтами групи базового лікування (II група).

Результати кореляційного аналізу свідчать про тісні взаємозв'язки основних показників ліпідного спектру, системного запалення та ендотеліальної дисфункції між собою, а застосування кверцетину суттєво послаблює виявлені взаємозв'язки, що свідчить про його позитивні властивості знижувати активність процесів задіяних в прогресуванні ендотеліальної дисфункції, атерогенезу та АГ, покращувати їх клінічний перебіг та прогноз хворих.

Розділ завершується коротким резюме.

**В розділі 5 «Предиктори недосягнення цільових рівнів показників добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: роль кверцетину»** (12 стор.) дисертантка наводить результати кореляційного аналізу предикторів впливу на недосягнення референтного значення ПАТ доб. Встановлено, що при збільшенні товщини стінки ЛШ  $> 1,1$  см ризик зростає у 4,5 разів, підвищення рівня ХС ЛПНЩ  $> 1,8$  ммоль/мл збільшує ризик недосягнення референтного значення ПАТ доб. у понад 4 рази, наявність ФП збільшує ризик недосягнення цільового рівня АТ майже в 5 разів. При цьому у пацієнтів I групи не виявили достовірної залежності недосягнення цільових показників САТ і ДАТ, а також референтних значень ШРП ДАТ, ПАТ доб. від названих факторів, що може свідчити про здатність кверцетину чинити ендотеліопротективний вплив навіть при підвищенні рівнів маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції, що сприяє покращенню контролю АТ і зменшенню частоти серцево-судинних ускладнень.



*У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» (11 стор.)* авторка підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження, детально і доказово пояснює отримані найбільш важливі факти і положення. Слід підкреслити комплексний підхід до вивчення проблеми особливостей перебігу та лікування АГ за наявності множинних факторів ризику розвитку ускладнень хвороби, а також за результатами дослідження створила прогностичну модель діагностики недосягнення цільового рівня АТ. У розділі проаналізовано результати дослідження та співставлено з даними літератури вітчизняних і закордонних авторів, 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** відображені в 7 положеннях, сформульовані на основі отриманих даних власних досліджень, відповідають меті та завданням дисертаційної роботи, мають наукову новизну, теоретичне й практичне значення. Доцільними є наведені **практичні рекомендації**, які легко впровадити в клінічну практику.

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 13 праць. Зокрема, 7 статей, з них 4 статті надруковано у фахових наукових виданнях України, 1 стаття – у фаховому вітчизняному виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази «Web of science», 1 стаття - у закордонному виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази «Scopus», 1 – у вітчизняному виданні, індексованому Index Copernicus), 1 інформаційний лист. Опубліковано також 5 тез доповідей у матеріалах конгресів та конференцій України. Результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (Київ, 2019 р.); XX Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2019 р.); конференції «Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря» (Львів, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (Львів, 2019).

Таким чином, в опублікованих наукових працях Прокоши М.І. висвітлені всі наведені в розділах матеріали дисертації.

**Дискусійні положення та зауваження до дисертації щодо її змісту та оформлення.** Загалом дисертаційна робота Прокопи М.І., що виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (науковий керівник д. мед. н., проф. Соломенчук Т.М.), 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 – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) I-II стадії, 1-3 ступенів за наявності множинних факторів ризику шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу, добового моніторингу артеріального тиску (АТ), оцінки показників ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції, показників ліпідного спектру крові при застосуванні комбінованих антигіпертензивних засобів в поєднанні з метаболічною терапією - кверцетином.

Дисертаційна робота **Прокопи М.І.** виконана на достатньому науково-методичному рівні, має чітке практичне спрямування, але є певні зауваження щодо її дизайнерського оформлення:

1. Наявні окремі технічні, орфографічні та стилістичні недоліки в оформленні тексту (с. 60, 83, 86; 92; 113).

2. В кінці розділів дисертації не наведено власних публікацій, в яких висвітлено наведені в розділі результати, хоча ці дані опубліковані у вітчизняних та закордонних фахових виданнях.

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. Зі спеціальної літератури добре відомі кардіометаболічні ефекти кверцетину(корвітину), а які фармакологічні властивості цього препарату сприяють нормалізації більшості параметрів ДМАТ?, тобто, який патогенетичний механізм антигіпертензивної дії кверцетину?

2. У обстежених Вами пацієнтів з АГ досить висока частота наявності факторів ризику, в т.ч. модифікованих (ІХС-52,5%; НВТ і ожиріння-77,4%; проатерогенної дисліпідемії-95-100%; куріння-28,3%, тощо). Тому виникає запитання, - чи передбачалось у запропонованій Вами програмі антигіпертензивного лікування модифікація способу життя хворих і в чому вона полягала?

3. Як впливало на подальшу лікувальну тактику визначення за Вашою мультिवаріантною регресійною моделлю прогнозування високого ризику недосягнення цільового рівня артеріального тиску?

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.** Рукопис дисертаційної роботи Прокоси Мар'яни Ігорівни «Обґрунтування ефективності метаболічної терапії при сумісному застосуванні з комбінованими антигіпертензивними засобами у хворих на артеріальну гіпертензію» перевірено на плагіат за допомогою програми StrikePlagiarism. Рівень оригінальності для даного дослідження становить 96,75%, співпадіння наявні із власними публікаціями, окремими посиланнями на бібліографічні джерела, загальноживаними 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 висуваються до наукового ступеня доктора філософії**

Аналіз змісту дисертації та опублікованих праць **Прокоси М.І.** дає підстави для висновку про те, що її дисертаційна робота на тему: **«Обґрунтування ефективності метаболічної терапії при сумісному застосуванні з комбінованими антигіпертензивними засобами у хворих на артеріальну гіпертензію»**, виконана під науковим керівництвом професора **Соломенчук Т.М.**, 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 оптимізації тактики діагностики і лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з множинними факторами ризику розвитку ускладнень шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу, добового моніторингу артеріального тиску (АТ), оцінки показників ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції, показників ліпідного спектру крові та відповідного застосування комбінованих антигіпертензивних засобів в поєднанні з метаболічною терапією - кверцетином.

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 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 Прокоса Мар'яна Ігорівна 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.**

Особисті підписав  
завідувач  
Заступник ректора з питань кадрів  
Тернопільського національного  
медичного університету