

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, доктора медичних наук, професора Хухліної Оксани Святославівни про дисертаційну роботу Гріднєва Олексія Євгенійовича на тему «Гастроезофагеальна рефлюксна і гіпертонічна хвороби: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєднаного перебігу» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02 – «Внутрішні хвороби»

Актуальність теми

Полісинтропія захворювань внутрішніх органів і коморбідність патологій - фактично-існуючі і надзвичайно проблематичні питання сучасної медичної науки і практики. Тому дисертаційне дослідження, яке присвячене вивченню особливостей коморбідності патологій, а саме визначенню клініко-патогенетичних і прогностичних аспектів при поєднанні гастроезофагеальної рефлюксної (ГЕРХ) та гіпертонічної хвороб (ГХ) сьогодні є дуже актуальним і необхідним.

В умовах, коли кількість одиниць коморбідності безупинно зростає з кожним роком, і в одного хворого, вже як правило, діагностується цілий комплекс захворювань - сучасні стратегії лікування, зокрема, поєднання ГЕРХ та ГХ, повинні ґрунтуватися на глибокому дослідженні і аналізі всіх аспектів патогенетичних особливостей даної коморбідності. Терапевтична корекція, в даному випадку, обов'язково повинна враховувати патологічні трансформації багатокаскадних клітинно-молекулярних механізмів, які відбуваються за умов впливу одного захворювання на інше.

У хворих на ГЕРХ за коморбідності з ГХ відбуваються виражені структурні зміни слизової оболонки стравоходу, що є наслідком суттєвих порушень функціонального стану ендотелію судин стравоходу, ліберації монооксиду нітрогену (NO) та процесів мікроциркуляції, що на тлі активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, порушення системи антиоксидантного захисту знижує регенераторні властивості слизової оболонки, сприяє дисбалансу цитокінів, які безпосередньо впливають на процеси апоптозу та некрозу клітин.

Ендотеліальна дисфункція є провідним механізмом прогресування ГХ, а саме дисбаланс вазоконстрикторних і вазодилатуючих складових системи «NO-синтази/NO – ендотеліни» є патогномонічним для цієї хвороби, та сприяє ремоделюванню міокарда і гладком'язового шару стінки судин.

З ендотелієм і органами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) пов'язаний синтез біологічно-активної речовини апеліну. Описаний його вплив на регуляцію судинного тонуусу і водного балансу, здатність знижувати артеріальний тиск, впливати на процеси клітинної проліферації, запалення та імунні механізми; сприяти відновленню слизової оболонки ШКТ, впливати на роботу непосмугованих м'язів ШКТ, стимулювати секрецію холецистокініну та підвищувати обмін речовин у клітинах ШКТ. Водночас, досі не вивчалася роль апеліну в механізмах розвитку та прогресування ГЕРХ за коморбідності з ГХ, що є актуальним і перспективним.

Особливої уваги заслуговує імунологічна складова цієї поєднаної патології. Перебіг рефлюкс-езофагіту на тлі дисбалансу факторів клітинного імунітету супроводжується істотними змінами клітинної структури слизової оболонки стравоходу, порушенням судинного тонуусу і проліферації клітин судин з наступним ремоделюванням їх стінки. Зростання експресії молекул міжклітинної адгезії також пов'язано з дисфункцією ендотелію та прискореним апоптозом ендотелію. Важливими елементами запалення є моноклеарні НК-клітини (тканинні макрофаги), які секретують прозапальні медіатори, що сприяють розвитку захворювань як стравоходу, так і серцево-судинної системи. Рольова участь НК-клітин у патогенезі коморбідності ГЕРХ та ГХ наразі не вивчалась.

Враховуючи вищезазначене, можна констатувати, що поглиблене дослідження синергічних та антагоністичних клініко-патогенетичних механізмів коморбідності ГЕРХ та ГХ, розробка математичних моделей для прогнозування перебігу захворювань за їх поєднання і тактики терапії цієї категорії хворих є сьогодні надзвичайно актуальним і вкрай необхідним. Виходячи із вищенаведеного, актуальність теми дисертаційного дослідження не викликає сумніву, оскільки вона є нагальною і соціально значимою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалась у рамках науково-дослідної роботи ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» «Розробити способи прогнозування перебігу і розвитку ускладнень гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на підставі вивчення рівня гормонів адипоцитарного походження», (державний реєстраційний № 0111U001127), де здобувач був співвиконавцем НДР. Здобувач брав участь у підборі і обстеженні тематичних хворих, аналізі та інтерпритації отриманих результатів, написанні наукових публікацій та розділів звіту, впровадженні результатів роботи в заклади практичної охорони здоров'я та у навчальний процес.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність

Дисертаційна робота характеризується чітким, послідовним викладенням матеріалу, використанням сучасних методів статистичного аналізу, детальним обговоренням основних моментів та наявністю достатньої кількості посилань на джерела інформації, що були використані.

Дизайн дослідження вибрано вдало. Він досить чітко окреслює коло поставлених завдань. Обсяг груп у дослідженні відповідає вимогам статистичних критеріїв, які застосовувалися для перевірки значущості результатів та для побудови математичних моделей. Дослідні групи пацієнтів ретельно підібрані, хворі обстежені за допомогою сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, що є повністю адекватними для отримання необхідних результатів досліджень та їх правильного тлумачення. Одержані результати є об'єктивними та статистично значущими. У цілому, робота є комплексним дослідженням, в якому на підставі визначення клініко-патогенетичних особливостей коморбідної патології ГЕРХ та ГХ з виділенням факторів з найбільшою прогностичною цінністю розроблені нові заходи, спрямовані на удосконалення прогнозування обтяження перебігу захворювань цієї категорії хворих.

Сформульовані в дисертації наукові положення і висновки обґрунтовані, відповідають поставленим меті та завданням.

Ключові положення та результати дисертаційної роботи були широко представлені на вітчизняних та закордонних медичних форумах, здійснено впровадження одержаних результатів у практику багатьох вітчизняних закладів охорони здоров'я, що свідчить про високий рівень обґрунтованості положень та висновків роботи.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів

Автором всебічно розглянуто вплив невідомих раніше патогенетичних факторів на коморбідний перебіг і прогноз ГЕРХ та ГХ на підставі комплексного вивчення інтенсивності оксидативного стресу та окремих чинників антиоксидантного захисту (за вмістом у крові малонового альдегіду (МА), сульфгідрильних груп (SH-груп), активністю глутатіонпероксидази (ГП)), функціонального стану ендотелію (за вмістом у крові апеліну-12, експресією апеліну в епітелії слизової оболонки стравоходу, метаболітів NO, активністю індубібельної та ендотеліальної NO-синтаз), імунологічного профілю (CD4, CD8, CD16, CD54, CD95), активності циклооксигенази 2-го типу (ЦОГ-2), патоморфологічних змін слизової оболонки стравоходу, зокрема, кількості опасистих клітин в слизовій оболонці стравоходу, та їх зв'язку з показниками добового моніторингу рН вмісту стравоходу, показниками добового моніторингу артеріального тиску (АТ), морфо-функціонального стану міокарда та магістральних судин (за даними ехокардіоскопії та доплерографії).

Вперше автором показано особливості клінічних проявів коморбідності ГЕРХ і ГХ, зокрема, вищу частоту, у порівнянні з ізольованою ГЕРХ, епізодів щоденної та нічної печії, та нижчу інтенсивність її проявів.

Автором вперше визначено гендерні особливості клінічних проявів ГЕРХ: чоловіки з поєднаною патологією мали значно менш виражену симптоматику ГЕРХ, ніж жінки; інтенсивність маніфестації клінічних симптомів збільшувалась зі збільшенням тривалості коморбідних захворювань не залежно від статі.

Автором вперше констатовано легший перебіг ГХ за її поєднання з ГЕРХ: середньодобові рівні АТ і навантаження гіпертензією у нічний час були достовірно нижчі, ніж за ізольованого перебігу ГХ; середньодобові рівні систолічного та діастолічного АТ мали гендерні відмінності та зв'язок з метаболічними порушеннями, зокрема, спостерігалось їх підвищення у жінок та у пацієнтів з абдомінальним ожирінням.

Встановлено особливості патоморфологічного стану слизової оболонки стравоходу за коморбідного перебігу ГЕРХ і ГХ: на тлі менш виражених ознак запалення та нижчої експресії індукцибельної синтази NO відмічається вища проапоптотична активність на тлі переважання мікроциркуляторних та трофічних порушень, що, відповідно, є патогенетичним вкладом коморбідної ГХ – наслідком дисфункції ендотелію та гіпоксії тканин.

Вперше показано, що поєднаний перебіг ГЕРХ і ГХ супроводжується більш значною активацією пероксидного окиснення ліпідів на тлі істотнішого зниження активності антиоксидантів, ніж при ізольованій ГЕРХ, при тому що, у пацієнтів з ізольованою ГХ показники інтенсивності оксидативного стресу є більш вираженими.

Автором встановлено посилення процесів ліпопероксидації у пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ і ГХ із приєднанням абдомінального ожиріння; зростання інтенсивності оксидативного стресу на тлі зниження пулу антиоксидантів у пацієнтів зі скаргами на нічну печію. Констатовано наявність кореляційної взаємозалежності між активністю ГП та показниками, що вказують на гіпертрофію лівого шлуночка за даними ехокардіоскопії.

Визначено особливості ліпідограми при синтропії ГЕРХ і ГХ, які вказують на більш сприятливий ліпідний профіль у порівнянні з ізольованим перебігом ГХ за рахунок вірогідно нижчого вмісту в крові загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької густини на тлі вищого вмісту в крові холестеролу ліпопротеїнів високої густини.

Встановлено роль порушень гомеостазу монооксиду нітрогену в патогенезі коморбідності ГЕРХ і ГХ, зокрема, рівень сумарних метаболітів NO у плазмі

крові і їх екскреція з сечею були достовірно вищі, ніж при ізольованій ГХ, та достовірно нижчий ніж при ізольованій ГЕРХ; сумарний рівень нітритів та нітратів у плазмі крові переважав у осіб чоловічої статі, а збільшення їх екскреції з сечею в нічний час супроводжувалося збільшенням проявів печії та асоціювалося зі зниженням індексу часу АТ у нічний час. Показано, що за поєднання ГЕРХ і ГХ послаблюється зв'язок монооксиду нітрогену і чинників антиоксидантної системи у порівнянні з ізольованою ГЕРХ.

Вперше встановлено роль апеліну-12 у патогенезі коморбідності ГЕРХ і ГХ, та його зв'язок зі статтю, вмістом у крові NO та показниками ДМАТ: за коморбідності рівень апеліну-12 був вірогідно нижчий, ніж в групі контролю та хворих на ізольовану ГЕРХ, і вищий, ніж при ізольованій ГХ; рівень апеліну-12 був вірогідно вищий у пацієнтів чоловічої статі та корелював з рівнем нітритів плазми і середньодобовими рівнями САТ і ДАТ.

Доведено, що зі збільшенням ступеня ГХ при поєднаному перебігу ГЕРХ і ГХ відбувається зростання концентрації МА на тлі зниження вмісту метаболітів монооксиду нітрогену плазми крові і рівня апеліну-12.

Визначено, що при третьому ступені артеріальної гіпертензії на тлі ГЕРХ відмічається найменш сприятливий ліпідний профіль - найвищі рівні загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької густини, триацилгліцеролів у порівнянні з показниками у пацієнтів із 1-м та 2-м ступенем артеріальної гіпертензії.

Показано, що в слизовій оболонці стравоходу за коморбідності ГЕРХ і ГХ 1-го ступеня, в порівнянні з ГХ 2-го і 3-го ступенів, значно рідше виявляються ознаки гіперплазії базальних клітин, паракератозу, акантозу, лейкоцитарної і нейтрофільної інфільтрації, при вірогідно вищій експресії CD8 і апеліну-12, тоді як, між пацієнтами з 2-м і 3-м ступенями артеріальної гіпертензії істотних відмінностей виявлено не було.

Показано, що при поєднанні ерозивної рефлюксної хвороби (ЕРХ) і ГХ, в порівнянні з пацієнтами з коморбідністю неерозивної рефлюксної хвороби (НЕРХ) і ГХ, частіше відзначалися порушення добового біоритму САТ і ДАТ,

були вірогідно вищі показники кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДРЛШ), маси міокарду лівого шлуночка (ММЛШ) і індексу маси міокарду лівого шлуночка (ІММЛШ), експресії CD95 і ЦОГ-2 та вірогідно нижчий рівень апеліну-12 і експресії CD16; значимо частіше виявляється гіперплазія базальних клітин, підслизові крововиливи, акантоз, подовження сполучнотканинних сосочків, дистрофія епітелію, ектазія судин.

Наукова новизна дисертаційної роботи захищена 2 свідоцтвами про реєстрацію авторського права на науковий твір: «Алгоритм прогнозування ризику підсилення ступеня артеріальної гіпертензії в умовах коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної та гіпертонічної хвороб» та «Моделі прогнозування ризику розвитку ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в умовах її коморбідного перебігу з гіпертонічної хворобою».

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертаційна робота має високу практичну значимість, яка полягає в тому, що отримані здобувачем результати дозволяють значно розширити уявлення про клініко-патогенетичні механізми коморбідності ГЕРХ та ГХ і на підставі цього визначити своєчасну та обґрунтовану терапевтичну стратегію, попередити виникнення ускладнень та прогресування цієї поєднаної патології, що сьогодні є дуже важливим для практичної медицини.

Проведене дослідження дозволило здобувачу розробити та впровадити в медичну практику «Алгоритм прогнозування ризику підсилення ступеня артеріальної гіпертензії в умовах коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної та гіпертонічної хвороб» та «Модель прогнозування ризику розвитку ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в умовах її коморбідного перебігу з гіпертонічної хворобою».

Автором розроблено рекомендації про доцільність включення наступних метаболічних та гемодинамічних показників: ІМТ, обводу талії, часового індексу АТ в денний та нічний періоди, маси міокарда лівого шлуночка, а також показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу: вмісту в крові малонового

альдегіду та апеліну-12, концентрації SH-груп та активності глутатіонпероксидази до моделі прогнозування підвищення ступеня артеріальної гіпертензії за коморбідності з ГЕРХ, яка дозволяє розрахувати індивідуальний ризик прогресування ГХ та обрати адекватну диференційовану антигіпертензивну терапію, попередити розвиток ускладнень.

На підставі отриманих результатів автором запропонована модель прогнозування розвитку ерозивної ГЕРХ за коморбідності з ГХ, в яку включено ІМТ, загальну товщину епітелію та базального шару слизової оболонки стравоходу, експресії CD16, CD54, CD95, індуцибельної та ендотеліальної синтази монооксиду нітрогену, ЦОГ-2 в слизовій оболонці стравоходу, вмісту в крові малонового альдегіду, вмісту SH-груп, активності глутатіонпероксидази, апеліну-12, добової екскреції нітритів/нітратів із сечею, впровадження якої в практику охорони здоров'я дозволить обчислити індивідуальний ризик розвитку ерозивної ГЕРХ та розробити відповідну профілактичну та лікувальну тактику.

Результати роботи можуть бути використані в практиці терапевтичних, кардіологічних, гастроентерологічних відділень лікувально-профілактичних закладів національної охорони здоров'я.

Здобувач повністю в достатній мірі впровадив розробки дисертаційного дослідження в практику лікувальних установ: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (м. Харків), Житомирської обласної клінічної лікарні імені О.Ф. Горбачевського, Одеської обласної лікарні, КЗОЗ «Обласний госпіталь ветеранів війни» (м. Харків), ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), КП «Близнюківська центральна районна лікарня», КУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», 1-й, 2-й та 5-й Міських клінічних лікарнях м. Полтава, що підтверджено актами впровадження.

Результати впроваджені та використовуються в навчальному процесі Одеського національного медичного університету.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

Основні положення дисертації викладені у 26 наукових роботах (з яких 21 стаття), у тому числі – 17 статтях у наукових журналах, що регламентовані як фахові видання України (16 з них – одноосібно), 4 статтях у іноземних журналах, 5 публікаціях у збірниках матеріалів науково-практичних вітчизняних та закордонних конференцій, отримано 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на науковий твір. Опубліковані праці свідчать про повноту викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертацією є рукопис, викладений на 307 сторінках машинописного тексту, містить 40 таблиць та 26 рисунків. Робота складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та опису методик дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел містить 265 найменувань, із них 97 – кирилицею, 168 – латиною.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. За структурою дисертаційна робота Гріднєва О.Є. повністю відповідає існуючим вимогам ДАК МОН України. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно викладену дисертаційну роботу. Кожний розділ завершується коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал.

У вступі роботи розкривається актуальність теми з визначенням мети, завдань та методів дослідження, вказується зв'язок роботи з науково-дослідними роботами; наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій.

В огляді літератури (27 с.) наведено докладний аналіз літературних даних щодо проблем коморбідності, сучасні уявлення про спільні ланки патогенезу, клінічні та прогностичні особливості ГЕРХ і ГХ. Зокрема, в огляді висвітлено роль процесів пероксидного окиснення ліпідів, стану чинників антиоксидантного захисту, порушень імунорегуляції та метаболізму монооксиду нітрогену в патогенезі ГЕРХ і ГХ; деякі особливості перебігу ГХ за її поєднання з ГЕРХ; ймовірну роль апеліну в спільних патогенетичних механізмах ГЕРХ і ГХ і прогнозуванні їхнього перебігу. Отже, аналіз представленого огляду літератури свідчить про те, що автор ретельно опрацював всю доступну літературу, яка стосується предмету дисертаційного дослідження із переважним аналізом джерел іноземних авторів. Наведений матеріал досить повно та критично розкриває сучасний рівень знань щодо особливостей коморбідного перебігу ГЕРХ та ГХ, вказує на високий рівень ерудиції автора.

У **другому розділі «Клінічна характеристика хворих та методи дослідження»** (24 с.) представлена характеристика об'єктів дослідження, використаних автором методичних підходів і конкретних методик. Розділ дисертаційної роботи дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих та висвітлює лабораторні, інструментальні, морфологічні та статистичні методи досліджень, що були використані у роботі. Слід зауважити, що автором використані дещо застарілі терміни хімічної номенклатури, зокрема, малоновий діальдегід – замість малоновий альдегід, холестерин – замість холестерол, тригліцериди – замість триацилгліцероли, оксид азоту – замість монооксид нітрогену, які були впроваджені у зв'язку з виходом та затвердженням нової класифікації хімічних термінів.

Третій розділ (40 с.) висвітлює особливості проявів ГЕРХ та ГХ за їх коморбідності за показниками добового моніторингу АТ і ехокардіоскопії; добової внутрішньостравохідної рН-метрії; патогістологічними та імуногістохімічними особливостями слизової оболонки стравоходу. Наведені рисунки та таблиці ілюстративні, оформлені згідно з існуючими вимогами, значно полегшують сприйняття та розуміння фактичного матеріалу.

Четвертий розділ (32 с.) дисертаційного дослідження присвячений особливостям ключових патогенетичних механізмів за коморбідності ГЕРХ та ГХ, де вивчались показники інтенсивності оксидативного стресу та стану системи антиоксидантного захисту, рівні метаболітів монооксиду нітрогену, апеліну-12 та ліпідного спектру крові. У кожному підрозділі вивчається наявність кореляційної взаємозалежності та зміни зазначених параметрів метаболічного профілю залежно від рН вмісту стравоходу та між собою. Автором встановлено вищий рівень метаболічних зрушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, нижчий рівень метаболітів NO та апеліну-12 у пацієнтів з коморбідним перебігом ГЕРХ та ГХ у порівнянні з ізольованим перебігом ГЕРХ, а також встановлено менш виражені порушення показників ліпідограми у порівнянні з ізольованим перебігом ГХ. Виклад матеріалу в даному розділі систематизований, логічний, влучно проілюстрований графічним матеріалом.

У п'ятому розділі (15 с.) висвітлюються особливості проявів поєднаного перебігу ГЕРХ та ГХ залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та їх відмінності від ізольованої ГХ. Автором встановлено, що на тлі коморбідності ГЕРХ та ГХ пропорційно ступеню артеріальної гіпертензії зростає ступінь оксидативного стресу, поглиблювався дефіцит вмісту в крові антиоксидантів, NO, апеліну-12, зростає ступінь дисліпідемії та гіперліпідемії. У біоптатах слизової оболонки стравоходу із зростанням ступеня АГ частіше виявлялись ознаки гіперплазії базальних клітин, паракератозу, акантозу, дистрофії епітелію, нейтрофільної інфільтрації та флєбектазій при вірогідно вищих рівнях експресії CD8 та апеліну-12.

Водночас встановлено, що за коморбідності із ГЕРХ для ГХ характерний нижчий рівень середньодобового САТ і ДАТ, менш виражена гіпертрофія міокарду ЛШ, нижчий рівень МА, вищий рівень NO та апеліну-12 у крові. Аналіз отриманих показників вказує на легший перебіг ГХ на тлі коморбідної ГЕРХ. Водночас, на мою думку, доцільно було б провести аналіз метаболічних,

патоморфологічних, гемодинамічних показників не лише залежно від ступеня ГХ, але і від стадії ГХ – залежно від ураження органів-мішеней.

Шостий розділ (20 с.) містить дані про особливості та відмінності перебігу неерозивної та ерозивної форм ГЕРХ у пацієнтів з її коморбідністю з ГХ та ізольованою ГЕРХ залежно від типу останньої.

Сьомий розділ (24 с.) дисертації присвячений процесам прогнозування тяжкості коморбідного перебігу ГЕРХ та ГХ, де пропонується математична модель прогнозування збільшення ступеня тяжкості ГХ у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та ГХ і прогнозування розвитку ерозивного езофагіту при поєднанні ГЕРХ і ГХ.

У розділі «**Аналіз та обговорення результатів дослідження**» автор узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує сформульовані висновки.

Наведені висновки та практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням роботи. Результати дослідження викладені послідовно, відповідно до порядку виконання поставлених завдань, мають переконливе обґрунтування їх теоретичної важливості та доцільності використання в практичній медицині. Висновки мають переконливе теоретичне і практичне значення. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблиць, що вказує на відповідність роботи сучасним вимогам.

Наведений список літератури складений за алфавітом, оформлений згідно з існуючими бібліографічними вимогами. Переважають джерела останніх 5 років. Список використаних джерел вміщує достатню кількість закордонних літературних посилань, однак частка вітчизняних джерел у кілька разів менша. Дисертацію викладено грамотною науковою мовою з використанням загальноприйнятих медичних і математичних термінів.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Подекуди звертали на себе увагу описки, граматичні та стилістичні огріхи, русизми, проте їх наявність не зменшує значення та вагомості отриманих

даних.

Автореферат та опубліковані праці відповідають змісту дисертації.

Для продовження наукової дискусії хотілося б задати здобувачу наступні запитання:

1. Сформулюйте, будь-ласка, концепцію вашого дисертаційного дослідження, зокрема, суті встановлених вами особливостей коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної та гіпертонічної хвороб.
2. Чи встановлені вами зміни гомеостазу монооксиду нітрогену полегшують чи обтяжують перебіг коморбідних ГЕРХ та ГХ?
3. Які з показників гомеостазу, включених вами до прогностичних моделей прогресування ГЕРХ та ГХ, є, на вашу думку, найбільш значимими для складання прогнозу і чому?

Зауваження та побажання

1. В огляді літератури автором висвітлена досить мала частка джерел вітчизняних авторів, які стосуються відомих аспектів патогенезу та клінічного перебігу як ГЕРХ, так і гіпертонічної хвороби.
2. У дисертаційній роботі автором використані дещо застарілі терміни хімічної номенклатури, зокрема, малоновий діальдегід – правильно «малоновий альдегід», холестерин – правильно «холестерол», тригліцериди – правильно «триацилгліцероли», оксид азоту – правильно «монооксид нітрогену», які були впроваджені у зв'язку із затвердженням нової класифікації хімічних термінів.

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань” до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук:

Дисертаційна робота Гріднева Олексія Євгенійовича на тему «Гастроєзофагеальна рефлюксна і гіпертонічна хвороби: клініко-патогенетичні та прогностичні аспекти поєданого перебігу», що подана на здобуття наукового

ступеня доктора медичних наук, є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати у медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, в якому вирішено важливу проблему внутрішньої медицини – визначення найбільш прогностичних факторів, що впливають на поєднаний перебіг ГЕРХ і ГХ з наступною розробкою прогностичних моделей підвищення ступеня гіпертонічної хвороби та ризику розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної хвороби у хворих з їх коморбідністю на підставі отримання нових наукових даних в результаті аналізу клініко-патогенетичних особливостей поєданого перебігу ГЕРХ і ГХ, що має суттєве значення для внутрішньої медицини.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і статистичною значущістю висновків та положень, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановами Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року та № 656 від 19 серпня 2015 року, а її автор Гріднев Олексій Євгенійович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.02. – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України

О.С. Хухліна

Підпис професора Хухліної О.С. засвідчую

Вчений секретар



І.І.Павлуник