

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України, доктора медичних наук, професора Жебеля Вадима Миколайовича на дисертаційну роботу **Міхалєвої Тетяни Вікторівни** «*Клінічно-генетичні асоціації та прогнозування перебігу фібриляції передсердь неклапанного генезу у пацієнтів з поліморфізмом rs10465885 гена конексину-40*», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України
Спеціальність 14.01.11 – кардіологія

Актуальність теми. Згідно з даними Framingham Heart Study, за 10 років спостереження популяції чоловіків – смертність, пов’язана з фібриляцією передсердь (ФП), серед пацієнтів у віці від 55 до 74 років склада 61,5%, а за її відсутності – 30,0%. Подібна тенденція спостерігалася і у жінок: серед тих, хто страждав на ФП, смертність становила 57,6%, – у порівнянні з 20,9% в осіб без цієї аритмії. При цьому ризик смерті послідовно збільшувався упродовж усіх десятиліть життя від 55 до 95 років. В осіб без клінічних ознак серцево-судинного чи клапанного захворювання наявна ФП асоціювалась зі збільшенням ризику смерті у 2 рази. Вважається, що в Європі кількість пацієнтів з ФП у 2030 році складе 14-17 мільйонів, а число нових випадків аритмії на рік, відповідно, – 120 000-215 000.

За останні кілька десятиліть отримано значну кількість інформації щодо факторів, які можуть впливати на стан міокарду та провідної системи передсердь. Поряд з віковими, статевими та іншими антропологічними модифікованими особливостями осіб з ФП, активно вивчаються расові та генетичні фактори, – як такі, що не піддаються корекції, але сприяють виникненню аритмії. Зокрема, за даними AFGen Consortium – організації, під егідою якої накопичуються матеріали відносно ролі спадкових факторів у виникненні ФП, – на сьогоднішій день описано

17 генних локусів у 14 ділянках геному людини, зміни в яких можуть провокувати аритмію. У цілому, на даний час ідентифіковані, і продовжують досліджуватись численні генетичні варіанти, – рідкісні (за допомогою «linkage»-аналізу, асоціативних досліджень генів-«кандидатів») і поширені (у рамках повногеномних досліджень), – асоційовані з ризиком як самої ФП, так і її ускладнень, і розташовані у безпосередній близькості до генів, що кодують структурні і функціональні білки, чинники транскрипції, білки іонних каналів тощо. Підтверджено, що спадковість визначає майже 40% ризику першого нападу ФП. При цьому підкреслюється, що ідентифікація генів, пов’язаних з ФП, все ще знаходиться на ранніх стадіях. Це диктує необхідність подальшого вивчення однонуклеотидних поліморфізмів (SNPs) генів, які потенційно можуть впливати на різноманітні процеси в міокарді і, відповідно, – покращання стратифікації ризику виникнення різних форм ФП. З цієї точки зору, дослідження ролі поліморфізму rs10465885 гена *GJA5*, що кодує конексин-40 (Cx40), – білок, який здатний впливати на електричну активність міокарда, – серед європеоїдів-мешканців різних регіонів України, – викликає значну наукову та практичну зацікавленість. Не менш важливим, з практичної точки зору, є опис фенотипів осіб, які за різних варіантів rs10465885 гена *GJA5* можуть продемонструвати певні особливості перебігу ФП. Все це робить тему представленої дисертаційної роботи актуальну і своєчасною.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційну роботу виконано в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» згідно з планом науково-дослідної роботи відділу аритмій серця «Дослідити перебіг фібриляції та тріпотіння передсердь в залежності від стану ренін-ангіотензинової системи та інтенсивності системного запалення» (№ держреєстрації 0114U000025; термін виконання: 2014-2016 pp.). Здобувач є співвиконавцем теми.

Метою дисертаційної роботи було оптимізувати тактику ведення пацієнтів з ФП неклапанного генезу на підставі встановлення фенотип-генотипових асоціацій показників клінічно-інструментальних досліджень з ОНП гена *GJA5* (rs10465885),

що кодує Cx40, а також визначення його значущості у прогнозуванні клінічного перебігу ФП.

Наукова новизна отриманих даних. У представленій для рецензування дисертаційній роботі було вперше визначено ОНП гена Cx40 (rs10465885) серед пацієнтів з ФП неклапанного генезу, а також досліджено його асоціації з результатами клінічно-інструментальних досліджень. Це дозволило, з використанням сучасних математичних методів обробки медичної інформації, зокрема кластерного аналізу, запропонувати варіанти фенотипів пацієнтів з ФП, що демонструють особливості клінічного перебігу цієї аритмії.

За результатами роботи виділено фенотиповий кластер пацієнтів, який характеризувався частішим виявленням носіїв генотипу СС (rs10465885) гена Cx40, був представлений, в основному, чоловіками без значущих коморбідних станів і виражених структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка. Okрім того, клінічними особливостями ФП серед пацієнтів цього кластеру були більш ранній дебют аритмії, частіше виявлення осіб з безсимптомною ФП, а також менший ризик тромбоомболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Лонгітудинальне спостереження за пацієнтами з ФП дозволило автору розробити оригінальну методологію стратифікації ризику ймовірності рецидиву ФП на окремих часових етапах після відновлення серцевого ритму (3 місяці та 1 рік). Запропонована система стратифікації враховує як носійство генотипу rs10465885 гена Cx40, так й індивідуальні фенотипові особливості пацієнта (анамнестичні дані щодо виникнення ФП, наявність ознак серцевої недостатності (CH), структурно-функціональні зміни міокарда). У роботі показано, що, при зовні одинакових проявах, якими описуються окремі фенотипи пацієнтів з ФП, носійство генотипу СС (rs10465885) гена Cx40 асоціюється з підвищеннем ризику «раннього» і «пізнього» рецидиву цієї аритмії після відновлення синусового ритму (при 3-місячному та 1-річному спостереженні, відповідно).

Практичне значення отриманих результатів. У дисертаційному дослідженні Міхалевої Т.В. обґрунтована доцільність визначення ОНП rs10465885 гена Cx40 в окремих категорій пацієнтів з ФП неклапанного походження. При

цьому, на основі окремих показників клінічно-інструментальних досліджень, доступних для визначення у реальній клінічній практиці, запропоновані окремі фенотипи пацієнтів з ФП, які, разом із додатковим визначенням генотипу rs10465885 гена Cx40, можуть застосовуватись для прогнозування клінічного перебігу ФП у контексті її рецидивування після медикаментозної чи електричної кардіоверсії, а також радіочастотної катетерної ablляції.

Автором виділено фенотипи пацієнтів (у т.ч. з мінімальним тягарем асоційованих з ФП станів), в яких носійство генотипу СС (rs10465885) гена Cx40 асоціюється з додатковим підвищеннем ризику «раннього» і «пізнього» рецидиву ФП після відновлення синусового ритму (при 3-місячному та 1-річному спостереженні), що диктує необхідність своєчасної і перманентної реалізації ефективних профілактичних заходів.

За результатами дослідження запропоновано новий спосіб формування груп ризику рецидиву ФП неклапанного генезу упродовж року після відновлення серцевого ритму (Патент України № 124303 від 26.03.2018 р.).

Результати дисертаційного дослідження широко впроваджені у роботу лікувально-профілактичних закладів України різного рівня (у т.ч. роботу спеціалізованих аритмологічних центрів), а також педагогічний процес на кафедрах терапевтичного профілю ряду вищих медичних навчальних закладів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Представлена для рецензування дисертаційна робота Міхалевої Т.В. характеризується високим науковим і сучасним методологічним рівнем виконання, при цьому обсяг дослідження є достатнім й адекватним щодо поставлених мети і завдань. Отримані здобувачем дані дозволили сформулювати основні положення дисертаційного дослідження, зробити висновки і сформулювати практичні рекомендації, які є обґрунтованими і такими, що базуються на достовірному матеріалі.

Дисертаційна робота Міхалевої Т.В. ґрунтується на достатній кількості спостережень – 186 пацієнтів з ФП неклапанного генезу віком 25-65 років (у середньому, (52 ± 10) років; 123 (66,1%) чоловіки, 63 (33,9%) жінки). Гіпертонічна

хвороба була у 140 (75,3%) пацієнтів; ішемічна хвороба серця – 122 (65,6%) (у т.ч. стабільна стенокардія – у 21 пацієнта). Міокардіофіброз діагностовано у 53 (28,5%) пацієнтів; метаболічна кардіоміопатія – у 11 (5,9%). Клінічні та інструментальні ознаки СН спостерігались у 149 (80,1%) пацієнтів: І стадії – 110 (73,8%), ІІА стадії – 39 (26,2%). Контрольну групу склали 78 осіб без ознак ФП, які не приймали антиаритмічних препаратів на момент огляду і в анамнезі (60 (77%) чоловіків, 18 (23%) жінок; середній вік (51 ± 11) років).

У роботі здійснене комплексне обстеження залучених у дослідження пацієнтів і контрольних осіб за допомогою клінічних, лабораторних, молекулярно-генетичних та інструментальних методів дослідження. Для вивчення ОНП rs10465885 промотора В гена, що кодує Cx40 (*GJA5*) застосовували полімеразну ланцюгову реакцію у реальному часі, яку проводили на базі на базі лабораторії генетичних і цитометричних досліджень ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України». У контрольній групі проводилась перевірка розподілу генотипів відповідно до закону рівноваги Харді-Вайнберга.

Медіана спостереження становила 23 місяці. За результатами спостереження, у 104 пацієнтів було ретроспективно проаналізовано 122 випадки відновлення синусового ритму. Окрім того, проаналізовані також 32 (20,9%) випадків трансформації ФП у постійну форму (зі 153 пацієнтів, в яких була можливість оцінити цей клінічний наслідок).

У рецензований дисертаційній роботі використані сучасні методи статистичної обробки даних, зокрема технології регресійного і кластерного аналізу, а також метод побудови аналізу нейромережевих моделей для визначення ризику рецидиву ФП на окремих часових етапах спостереження після відновлення синусового ритму.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності. Дисертаційна робота та автореферат викладені українською мовою. Повний обсяг дисертації складає 451 сторінку друкованого тексту; робота ілюстрована 70 таблицями та 41 рисунком. Дисертація побудована за класичною схемою і включає наступні елементи – анотації (українською й англійською мовою), вступ, огляд літератури, розділи клінічної характеристики обстежених осіб та методів дослідження, результатів

власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації та список використаних джерел, який містить 477 літературних найменувань (44 кирилицею та 433 латиницею).

У цілому, дисертація та автореферат Міхалєвої Т.В. за змістом, структурою та обсягом цілком відповідають вимогам діючого Порядку присудження наукових ступенів, затверженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.), а також спеціальності 14.01.11 – кардіологія.

В анотації рецензованої дисертаційної роботи, викладеної українською та англійською мовами, у лаконічній формі наведені основні результати дослідження, а також аспекти наукової новизни і практичного значення. До переліку публікацій здобувача за темою дисертації включені 27 робіт, серед яких 8 джерел викладені англійською мовою.

У вступі дисертації відзеркальна актуальність проблеми, мета сформульована чітко, виконання переліку поставлених завдань сприяє її досягненню. Автором наведені характеристика об'єкту, предмету та методів дослідження. В цьому розділі також обґрутовано визначається наукова новизна і практичне значення проведеного дослідження, описується особистий внесок у розробку наукових положень дисертаційної роботи з вказівкою на наукові конгреси та конференції, де оприлюднені власні результати, кількість публікацій.

Огляд літератури за обсягом не перевищує рекомендований. Автор дає оцінку відомим фактам щодо порушень у міокарді й організмі в цілому, які сприяють розвитку ФП, ролі поліморфізму гена Cx40 у патогенезі цієї аритмії. Розглядається вплив спадкових факторів на виникнення та формування клінічних форм ФП. У цілому, складається враження, що автор досконально вивчив цю проблему перед початком дослідження за темою дисертації.

Другий розділ присвячено загальній характеристиці роботи, де наведені критерії включення і невключення пацієнтів у дослідження, а також його дизайн. Викладені клінічні характеристики включених пацієнтів з ФП та осіб контрольної групи. Описані використані клінічні, молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція у

реальному часі) та інструментальні методи дослідження. Значна увага приділена процесу математичного аналізу з детальним викладенням методик, що застосовувалися для аналізу результатів довготермінового спостереження за досліджуваними пацієнтами з ФП.

У третьому розділі детально розглянуті показники клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження у рамках «панорамного» аналізу включеної вибірки пацієнтів, виконаного на основі її стратифікації за клінічними формами. Автором наголошується на тому, що вивчення фенотипових особливостей пацієнтів з ФП на основі загальноприйнятих класифікацій дозволяє не лише здійснити максимально повний їхній опис, а й визначити передумови для подальших генетичних досліджень, у т.ч. у контексті встановлення фенотип-генотипових асоціацій. При проведенні порівняльного аналізу включених у дослідження пацієнтів за клінічними формами ФП звертає на себе увагу зіставність порівнюваних груп за багатьма клінічними та рядом ехокардіографічних показників. З одного боку, це узгоджується з сучасними уявленнями про те, що виникнення і прогресування ФП можливе на тлі різного ступеня вираженості факторів ризику та структурно-функціональних змін міокарда, а, з іншого, – спонукає до пошуку інших факторів, асоційованих з ФП, серед яких на сьогоднішній день активно досліджуються і генетичні чинники.

Дисертантом уперше продемонстровано розподіл алелів і генотипів rs10465885 гена Cx40 серед пацієнтів з ФП та осіб контрольної групи, що мають європеоїдну приналежність і представляють різні регіони України. Розподіл генотипів rs10465885 у групі контролю відповідав закону рівноваги Харді-Вайнберга. Поряд з цим, отримані оригінальні результати були зіставлені автором з подібним розподілом у популяціях контрольних осіб-європеоїдів, наведеним у базі даних Ensemble Genome Browser. Враховуючи виявлену зіставність розподілу алелів і генотипів rs10465885 в оригінальних групах ФП і контролю, значна увага приділена аналізу встановлених результатів у контексті порівняння з даними основних світових досліджень одноіменного ОНП.

Зважаючи на мультифакторіальний характер ФП, наступний етап роботи

передбачав вивчення генотип-фенотипових асоціацій у досліджуваних пацієнтів.

У четвертому розділі здійснено аналіз клінічних і лабораторних даних, а також показників структурно-функціонального стану міокарда у 112 пацієнтів з ФП, в яких виконали полімеразну ланцюгову реакцію, на основі стратифікації за генотипами rs10465885 (TT, CT і CC). При вивченні генотип-фенотипових асоціацій автором було додатково застосовано нейромережевий генетичний алгоритм, у результаті роботи якого відібрані окремі клінічні та ехокардіографічні показники, асоційовані з ОНП rs10465885.

Цікаві з наукової і практичної точок зору факти були представлені у п'ятому і шостому розділах. Так, у п'ятому розділі, на основі нейромережевого кластерного аналізу, було виділено чотири фенотипових кластери (групи) пацієнтів з ФП. Серед них був виділений кластер, який фенотипово вирізнявся переважанням чоловіків без суттєвого тягаря коморбідних станів (у т.ч. без ознак СН), з найменш вираженими структурно-функціональними змінами міокарда, поряд з такими клінічними особливостями ФП, як більш ранній її дебют, частіше виявлення випадків безсимптомних епізодів, а також нижчий ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASC. Таким чином, зазначений кластер за своїми усередненими характеристиками наблизався до фенотипу так званої «ізольованої» ФП. Поряд з цим, ця фенотипова група пацієнтів з ФП характеризувалась також частішим виявленням носіїв генотипу CC (rs10465885).

Запропонований у роботі підхід до фенотипування пацієнтів з ФП, разом із додатковим визначенням ОНП rs10465885 гена Cx40, можна застосовувати у клінічній практиці для скринінгової стратифікації ризику виникнення і прогресування цієї аритмії, з одночасною оптимізацією профілактичних заходів.

У підсумку до п'ятого розділу наголошується на тому, що існування генетичних аспектів патогенезу ФП доцільно розглядати у пацієнтів з раннім її дебютом (у т.ч. випадках субклінічної ФП), переважно у чоловіків молодшого віку, за відсутності ознак СН і виражених структурно-функціональних змін міокарда. Поряд з цим, знову ж таки, у контексті практичної значущості отриманих результатів, акцент робиться на тому, що пацієнти з ФП і менш вираженим тягарем

коморбідних станів можуть мати досить несприятливий профіль ризику і прогноз. Це свідчить про відносність «добрякісності» так званої «ізольованої» ФП, а також диктує необхідність всебічного ретельного обстеження і подальшого спостереження за пацієнтами з ФП, незважаючи на відносно молодший вік і меншу коморбідну обтяженість.

Шостий розділ присвячений вивченню предикторів рецидиву ФП на окремих часових етапах спостереження після відновлення синусового ритму, а також трансформації цієї аритмії у постійну форму. Урахування ОНП rs10465885 гена Cx40 дозволили встановити додаткову характеристику пацієнтів з ФП, що належать до згадуваного вище фенотипового кластеру, а саме підвищення ризику рецидиву ФП після відновлення синусового ритму при 3- і 6-місячному спостереженні. Доцільність урахування цієї закономірності у клінічній практиці була частково висвітлена при аналізі практичної значущості результатів, отриманих у попередньому розділі роботи. Водночас, зазначена доповнювальна характеристика пацієнтів з ФП, які мають мінімальну фенотипову «обтяженість» (зокрема, відсутність додаткових факторів ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc), ще раз зосереджує увагу на тому, що зазначена категорія осіб потребує настільки ж ретельного динамічного моніторингу, як і пацієнти з більш «обтяженим» фенотиповим «профілем», – зі своєчасною і перманентною реалізацією медикаментозних і немедикаментозних профілактичних заходів.

Застосування нейромережевих методів обробки даних (нейромережевий генетичний алгоритм, побудова й аналіз нейромережевих моделей) дозволило встановити оптимальний набір доступних для клінічної інтерпретації предикторів рецидиву ФП після відновлення синусового ритму при 3-місячному та 1-річному спостереженні, які включають генотип rs10464885 гена Cx40. Для клінічної практики запропоновані окремі фенотипи пацієнтів з ФП, в яких носійство генотипу CC (rs10465885) гена Cx40 асоціюється з додатковим підвищением ризику «раннього» і «пізнього» рецидиву цієї аритмії після відновлення синусового ритму (при 3-місячному та 1-річному спостереженні, відповідно).

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» підводяться

підсумки всієї роботи у контексті порівняння встановлених закономірностей з результатами світових досліджень щодо обраної проблематики, обговорення шляхів імплементації отриманих даних у клінічну практику, зокрема доцільності фенотипування пацієнтів з ФП і комплексного врахування їхніх фенотип-генотипових характеристик, – а також окреслення перспектив подальших наукових розробок у сфері генетичної «архітектури» ФП.

Квінтесенцію всієї дисертаційної роботи Міхалевої Т.В. є належним чином обґрунтовані висновки, які базуються на оригінальних достовірних даних, містять наукову новизну, співвідносяться зі сформульованими метою і завданнями, послідовно, логічно і чітко висвітлюють основні результати проведеного дослідження. Запропоновані дисертантом практичні рекомендації конкретизують застосування отриманих результатів дослідження у діагностичному і лікувальному процесі.

Усі розділи дисертації написані гарною літературною мовою. Загалом, слід зауважити, що дисертаційна робота Міхалевої Т.В. «Клінічно-генетичні асоціації та прогнозування перебігу фібриляції передсердь неклапанного генезу у пацієнтів з поліморфізмом rs10465885 гена конексину-40» є самостійною завершеною науковою працею, а наведені в авторефераті матеріали повністю відповідають її основним положенням.

Недоліки, зауваження і побажання. Принципових зауважень щодо оформлення й змісту дисертації немає. Однак, слід звернути увагу на відносно велику кількість і складність для сприйняття деяких таблиць, а також значний обсяг переліку використаних літературних джерел і додаткового матеріалу. У плані дискусії, вважаю за доцільне поставити такі запитання:

1. З чим може бути пов’язана відсутність статистично значущих відмінностей щодо більшості порівнюваних показників у групах пацієнтів з різними генотипами rs10465885 гена Сx40?
2. Чи існують дані про прямі або опосередковані зв’язки генетичного чинника, що Ви вивчали, з трансформацією ФП у постійну форму?

Слід зауважити, що ці запитання поставлені лише у рамках наукової дискусії, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, і не применшують науково-практичну значущість отриманих у ній результатів.

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях. Матеріали дисертації знайшли відображення у 27 наукових публікаціях, з яких – 6 статей (5 – у журналах, що входять до переліку наукових фахових видань України, публікації в яких зараховуються до числа основних друкованих робіт за темою дисертації; 1 – у закордонному науковому виданні) – і 21 тези, опубліковані в матеріалах наукових конференцій та конгресів (серед них 4 тези – у закордонних журналах).

Ключові положення дисертаційної роботи Міхалевої Т.В. доповідались на вітчизняних і закордонних наукових форумах, зокрема кількох науково-практичних конференціях Асоціації аритмологів України (2014-2018), Національних конгресах кардіологів України (2014-2017), Конгресах Європейського товариства кардіологів (2016-2017) та Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (2015).

Представлені в авторефераті результати дослідженъ повністю відповідають змісту дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці. Результати дисертаційного дослідження Міхалевої Т.В. доцільно застосовувати у практичній роботі амбулаторних і стаціонарних лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають допомогу пацієнтам кардіологічного профілю. Основні положення дисертаційної роботи можуть також бути включені у педагогічний процес на кафедрах терапевтичного профілю у вищих медичних навчальних закладах.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Міхалевої Тетяни Вікторівни «Клінічно-генетичні асоціації та прогнозування перебігу фібриляції передсердь неклапанного генезу у пацієнтів з поліморфізмом rs10465885 гена конексину-40», що подана до захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, є завершеним науковим

дослідженням, яке вирішує актуальне науково-практичне завдання сучасної кардіології, а саме обґрунтування визначення однонуклеотидного поліморфізму гена конексину-40 у пацієнтів з ФП неклапанного генезу як додаткового інструменту для прогнозування її клінічного перебігу, зокрема шляхом виділення фенотип-генотипових груп підвищеного ризику рецидиву ФП після відновлення синусового ритму, з відповідною оптимізацією заходів первинної і вторинної профілактики.

За своїми актуальністю, методологічним рівнем, науково-теоретичним та практичним значенням, обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, оформленням дисертації та автореферату, повнотою викладу отриманих результатів у публікаціях, рівнем оприлюднення основних положень на вітчизняних і закордонних наукових форумах, дисертаційна робота Міхалевої Т.В. відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року), що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету №2
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор

В.М. Жебель



Підпис Жебель В.М.
завірюю

сп.бесл відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
імені М.І. Пирогова

Ж.М. Жебель)
20