ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Горячого Олексія Володимировича«Патогенетичне обґрунтування та розробка технології катетерного лікування фібриляції передсердь в залежності від структурно-функціонального та електрофізіологічного ремоделювання лівого передсердя», представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду[Д 26.198.01](http://biph.kiev.ua/uk/%D0%A1%D0%BF%D0%B5%D1%86%D1%96%D0%B0%D0%BB%D1%96%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B0_%D0%B2%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B0_%D1%80%D0%B0%D0%B4%D0%B0#.D0.A1.D0.BA.D0.BB.D0.B0.D0.B4_.D1.81.D0.BF.D0.B5.D1.86.D1.96.D0.B0.D0.BB.D1.96.D0.B7.D0.BE.D0.B2.D0.B0.D0.BD.D0.BE.D1.97_.D1.80.D0.B0.D0.B4.D0.B8_.D0.94_26.198.01) при Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН Українина здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Актуальність обраної теми. Фібриляція передсердь, яку О.В.Горячий обрав предметом дисертаційної роботи, є поширеним різновидом серцевих аритмій і становить безпосередню загрозу життю людини. ЇЇ розповсюдженість стрімко зростає з віком, що пояснюється чималою кількістю вікових чинників ризику – артеріальною гіпертензією, атеросклерозом, метаболічними змінами, ішемічною хворобою серця, кумулятивним ефектом стресу тощо. Щороку в Україні діагностують декілька десятків тисяч нових випадків цього патологічного стану.Зважаючи на те, що Україна посідає одне з провідних місць у Європі за смертністю від серцево-судинних захворювань, актуальність досліджень патогенезу даної патології, її профілактики і оптимізації лікування має неабияке наукове і практичне значення.

Головна увага дослідників даної проблеми зосереджена переважно на виявленні чинників ризику і технологічних удосконаленнях хірургічних втручань, і в цьому напрямку є чималі успіхи. Натомість сучасна медицина потребує персоналізації підходів до профілактики і лікування хворих, а це можливо лише на основі індивідуального виявлення механізмів і особливостей серцевої аритмії і перебігу патології. У цій площині існує чимало прогалин, заповнити деякі з яких і поставив на меті О.В.Горячий. Провідні кардіологи вважають, що експериментальних даних на тваринах не досить для розуміння патофізіологічних механізмів розвитку фібриляції передсердь, необхідні подальші дослідження на людях. Відповідно до цього і була сформульована мета дисертаційної роботи, а саме, визначення патогенетичних особливостей формування стійкої фібриляції передсердь у зв’язку з макро- і мікроструктурною перебудовою серця, формуванням патологічної електричної системи збудження міокарду, а також із чинниками місцевого і так званого системного запалення, Вирішення цих патофізіологічних питань має дати відповідь на те, чи доцільно використовувати маркери запалення і фіброзу для прогнозування виникнення фібриляцій передсердя, вибору оптимального методу лікування. Усі ці міркування були взяті до уваги при обранні здобувачем теми дисертаційної роботи та обгрунтуванні її актуальності.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях та авторефераті.

Як свідчить загальний аналіз дисертаційної роботи О.В.Горячого, завдяки правильно сформульованим меті і задачам дослідження, його дизайну, обраним сучасним і адекватним методикам, творчому підходу і прискіпливому аналізу результатівдисертант досяг поставленої мети. У результаті виконання отримано науково обґрунтовані нові дані, які мають не лише суто теоретичне значення, але й вказують на шляхи вдосконалення лікування фібриляції передсердь.

Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які містить дисертаційна робота О.В.Горячого, аргументовано результатами численних досліджень на 130 пацієнтах з фібриляцією передсердь, резистентної до медикаментозної терапії, і 80 особах без порушень серцевої діяльності, з використанням великого спектру сучасних методів - морфологічних, імуноферментних,електрофізіологічних, інструментальних, ультразвукових, тощо.Такий комплексний підхід разом ізкоректним статистичним обробленням отриманих даних значно посилює обгрунтованість висновків.

Автореферат і публікації автора роботи повно віддзеркалюють основний зміст дисертації

За результатами дисертації опубліковано 21 статтяу фахових виданнях з переліку ДАК України та включених до міжнародних баз даних,4 патенти України, 7 матеріалів міжнародних та вітчизняних конференцій, симпозіумів, з’їздів.

Висновки базуються на вірогідних результатах власних досліджень здобувача, вони відповідають меті і задачам роботи, характеризуються новизною.

**Новизна результатів роботи,** наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації є очевидною.

Отримано нові наукові дані про зв’язок рівня сироваткових маркерів фіброзу та запалення у крові з особливостями структурного ремоделювання та електрофізіологічними характеристиками міокарда у пацієнтів з фібриляцією передсердь на різних стадіях розвитку патології та в аспекті ефективності лікування та прогнозування рецидивів. Показано взаємозв’язок між структурним та електрофізіологічним ремоделюванням міокарда лівого передсердя.

Детально проаналізована залежність фібриляції передсердь від супровідної кардіальної патології - ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, тощо.

На підставі тривимірної електроанатомічної моделі серця, побудованої за результатами внутрішньосерцевого електрофізіологічного дослідження, проаналізовано параметри серцевої діяльності.Дисертант вперше визначив ступінь електричного ремоделювання лівого передсердя. Застосувавши адекватні методи математичної статистики, О.А.Горячий знайшов і охарактеризував кореляційні зв’язки між електрофізіологічними параметрами, структурними змінами лівого передсердя і сироватковими рівнями цитокинів і ферментів, між ступенем тяжкості фібриляції передсердь і ліпідним профілем, між рівнями показників фіброзу і запалення і лінійними розмірами легеневих вен. Новими слід вважати математично доведені зв’язки між ЦТПК-І і ММП-9, СРП і ЦТПК-І, ФНП-α і ММП-9 і ФНП-α й СРП.

 Дані автора дисертації суттєво доповнюють концепцію запально-фіброзного ремоделювання як патогенетичної основи електричного ремоделювання серця.

Сукупність наведених результатів дозволяє характеризувати їх як такі, що є новими.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.Результати і висновки дисертаційної роботи О.В.Горячого створюють патогенетичний патерн фібриляції передсердь і роблять більш зрозумілими шляхи структурно-функціонального їх ремоделювання, з урахуванням чинників ризику і можливостей прогнозування рецидивів. Робота може слугувати зразком того, як патофізіологічне дослідження трансформується у практичні рекомендації та їх клінічну реалізацію. Вона є ще одним аргументом на користь клінічної патофізіології, тобто вивчення закономірностей виникнення і розвитку хвороби на клінічному матеріалі.

**Структура і зміст дисертації.** Дисертаційна робота Горячого О.О.побудована згідно вимог МОН України, викладена українською мовою на 360 стор.Структура роботи стандартна – вона складається з анотації, вступу, 7 розділів - огляду літературних джерел, викладення даних власних досліджень, обговорення результатів, 9 узагальнюючих висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Без перебільшення вражає кількість ілюстративного і документального матеріалу : 120 рисунків, графіків, записів ЕКГ, цифрових зображень, 59 таблиць високої якості. Список використаної літератури містить 382 джерела.

 **Розділ 1** присвячений аналізу та узагальненню численних попередніх і сучасних даних наукової літератури, які охоплюють широкий спектр досліджень та включають як рандомізовані багатоцентрові клінічні випробування, так і локальні лабораторні та клінічні випадки. Основним напрямком даних робот було дослідження патогенетичних механізмів розвитку процесів фіброзу, запалення, ремоделювання сполучної тканини, міжклітинного матриксу та їх вплив на виникнення, розвиток і підтримку фібриляції передсердь..

 Дані 20 річного Фремінгемського дослідження, встановили поширеність фібріляції передсердь у загальній популяції від 1 до 2 % та їх збільшення з віком до 15%. Перебіг хвороби асоційований з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, зниженням якості життя хворого та інвалідизацією.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що фібриляція передсердь є найбільш поширеним стійким порушенням серцевих скорочень у вигляді надшлуночкових аритмій. Вони виникають на основі множинних і нерегулярних циклів рі-ентрі завдяки уповільненню або блокаді проведення імпульсів збудження у пучку Гіса.

О.В.Горячий слушно вважає, що фібриляція передсердь є багатофакторним, поліморфним захворюванням, а її клінічний прояв є однією з останніх ланок структурних змін у міокарді. Так, зміна архітектоніки лівого передсердя відіграє важливу роль у виникненні розглянутої патології, яка найчастіше спостерігається при таких захворюваннях серцево-судинної системи, як: артеріальна гіпертонія, ішемічна хвороба серця, запальні захворювання серцевої тканини (міокардити). Вони відрізняються етіологічними механізмами, патогенезом, гемодинамічними порушеннями. Висловлюються небезпідставні гіпотези, що в основі патофізіологічних механізмів фібриляції передсердь активну участь можуть брати чинники системного запалення, які призводять до розвитку інтерстиціального фіброзу в міокарді, збільшення його діелектричних властивостей.

Дані гістологічних та імуногістохімічних досліджень, у тому числі з використанням мічених моноклональних антитіл, показали значну пряму залежність між рівнем структурних змін у міокарді передсердь та сироватковим рівнем ензимів та цитокінів. Найбільшу кореляцію показали рівні матриксних металопротеїназ (ММП), тканинного інгібітора протеїназ (ТІМП), трансформуючого фактора росту-β (ТРФ-β), нуклеарного фактора капа-В (NFkB), ФНП-α і IL-6. Були знайдені позитивні кореляції між рівнем NFkB, ФНП-α і IL-6 та обсягом фракції колагену в передсердях.

В основу нехірургічного лікування фібриляції передсердь покладено полегшення основних симптомів захворювання і запобігання тяжким ускладненням. Симптоматична терапія і терапія, спрямована на профілактику ускладнень, повинні супроводжувати одна одну з першого епізоду виникнення аритмії. Важливе значення має адекватна антикоагулянтна терапія, контроль частоти шлуночкового ритму й адекватна терапія супровідної кардіальної патології. Проведення адекватної симптоматичної терапії має логічне продовження - відновлення й утримання синусового ритму, на що спрямовані електрична кардіоверсія, специфічна антиаритмічна терапія і радіочастотна абляція та кріоабляція. Усі ці відомості з наукових вітчизняних і закордонних публікацій дисертантом ретельно проаналізовано, вибудовано у логічній послідовності і переконує у доцільності його подальших власних досліджень.

У **розділі 2**  досить детально описані характеристики обстежених пацієнтів і методи дослідження – клінічні, електрокардіографічні та інші інструментальні діагностичні процедури, малоінвазивні втручання, біохімічні, імуноферментні та інші методи, а також засоби статистичного аналізу результатів. Застосовані такі сучасні методи, як мультиспіральна комп’ютерна томографія та навігаційна система електроанатомічного картування. Загалом обстежено 210 жінок і чоловіків. Була адекватно сформована контрольна група. О.В.Горячий запропонував інтервенційний метод модифікації електрофізіологічного субстрату для лікуванняфібриляції передсердь. Наведено схеми застосованої антиаритмічної профілактичної терапії. Слід відзначити, що спостереження за пацієнтами тривали досить довго – в середньому більшеза два роки.

Статистичне оброблення даних проводилось за допомогою статистичного пакета Stаtisticа 6.1. Для отримання математичної моделі ймовірності виникнення фібриляції передсердь і переходу її рецидивної форми в перманентну використано метод логістичної регресії за допомогою комп’ютерної програми. Хочу наголосити, що дисертант використав потужний математичний апарат для аналізу кореляційних зв’язків численних клінічних, інструментальних і лабораторних показників.

З **розділу 3** автор роботи розпочинає викладення результатів власних досліджень. Тут висвітлюються кількісні характеристики показників фіброзу та запалення у хворих з різними формами фібриляції передсердь. Проведений аналіз показав, що сироватковий рівень матриксної металопротеїнази-9(ММП-9) мав максимальні значення в пацієнтів групи з хронічною формоюфібриляції передсердь і достовірно відрізнявся не тільки від групи порівняння, але й від пацієнтів із пароксизмальною іперсистуючою формами хвороби.Рівні тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ (ТІМП-1) і РICP мали схожу залежність. Додатковими обтяжуючими факторами можна вважати наявність у пацієнта ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертонії.

Проведений аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних даних виявив значну пряму кореляційну залежність між рівнями ензимів та цитокінів сироватки крові, розмірами лівого передсердя й тривалістю і формою фібриляції передсердь. Так, з прогресуванням хвороби від пароксизмальної до хронічної форми та збільшенням кількості й тривалості епізодів фібриляції передсердь відповідно підвищувались сироваткові рівні ензимів та цитокінів, збільшувались лінійні розміри та об’єм лівого передсердя.

Значення показників запалення також були різними залежно від нозології. Рівень ФНП-α в досліджуваних групах достовірно відрізнявся від групи контролю, при цьому величини при тривало персистуючій і хронічній формами помітно відрізнялися і від групи з пароксизмальною формою фібриляції передсердь. Схожим чином поводять себе й інші маркери – С-реактивний протеїн, ІЛ-6Отже, простежується тенденція до підвищення рівня маркера у хворих у міру прогресування захворювання.

Показники фіброзу і запалення не залежали від віку, статі, показників ліпідограми, змін ІМТ. Але виявлено залежність показників фіброзу і запалення від супровідної кардіальної патології. Належним чином проаналізовано результати дослідження маркерів фіброзу та запалення (ММП-9, ТІМП-1, проколагену, С-реактивного протеїна) у хворих із супровідною патологією – ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією.

При аналізі лінійних та інтегральних розмірів лівого передсердя в групах з патологією виявлено статистично значуще їхнє збільшення порівняно з групою контролю, тобто практично здорових осіб. Спостерігалась тенденція до збільшення розмірів лівого передсердя у хворих з поєднанням ІХС та фібриляції передсердь, а також артеріальної гіпертонії і фібриляції передсердь. Максимальний ступінь дилатації лівого і правого передсердь, а також гіпертрофії лівого шлуночкута змін його систолічної фцнкції було виявлено в групі хворих з поєднанням усіх цих трьох форм патології.

У хворих з хронічною формою фібриляції передсердь дисертант спостерігав більш виражений ступінь дилатації лівого передсердя, ніж у пацієнтів з рецидивною формою аритмії. Артеріальна гіпертонія погіршувала цей показник.

У **розділі 4**ретельно проаналізовано аритмічний анамнез пацієнтів з фібриляцією передсердь, визначено кінцеві точки катетерної абляції та найбільш ефективну тактику оперативного втручання, досліджено рецидивування аритмії у віддаленому операційному періоді та необхідність проведення повторного оперативного втручання. Дисертант визначив предиктори рецидиву фібриляції передсердь, ефективність антиаритмічних препаратів, інтраопераційного відновлення синусового ритму, якість життя пацієнтів.

При проведенні радіочастотної абляції для запобігання зайвого ураження ендокарду та міокарду передсердь були визначені такі кінцеві точки: відсутність електричної активності у місцях впливу; блокада входу-виходу хвилі збудження; неможливість індукції стійких передсердних тахіаритмій після абляції.

Якість життя пацієнтів до і після катетерної радіаційної абляції було оцінено з використанням опитувальника SF-36. Так, у віддаленому післяопераційному періоді фізичний стан прогресивно покращувався до 6 міс. Аналогічна динаміка характерна і для показників психологічного компонента здоров’я.

**Розділ 5** стосується дослідження асоціації фіброзу, запалення та порушень ліпідного спектра із структурним ремоделюванням міокарда.

Дисертант задокументував наявність зв’язків між порушеннями серцевого ритму, об’ємом лівого передсердя і рівнем загального холестерину та його фракцій. Взагалі це відомі речі, але в роботі О.В.Горячого вони набули детального і чіткого математичного обгрунтування завдяки коректному множинному кореляційному аналізу. Лише рівень загального холестерину (на відміну від його фракцій) мав тісний зв’язок з показниками фіброзу і запалення. Дуже цікаво, що автор виявив і продемонстрував міцні асоціації між цитокінами і ензимами, як то між ЦТПК-І і ММП-9, СРП і ЦТПК-І, ФНП-α і ММП-9 і ФНП-α й СРП.

За даними О.В.Горячого, існує пряма залежність ефективності оперативного втручання від ступеня фіброзного ремоделювання міокарда.

Проведений дисертантом аналіз даних (**розділ 6**) показав бінарність залежних змінних та відсутність лінійного взаємозв’язку між окремими можливими предикторами і ризиком розвитку фібриляції передсердь. Тому для оцінки ймовірності розвитку рецидиву автором було обрано метод дискримінантного аналізу та регресивної моделі на основі коефіцієнтів кореляції, ефективність прогнозування яких лежить у діапазоні від 78,6 до 97,8%.

На основі отриманих результатів було розроблено моделі прогнозування ефективності лікування фібриляції передсердь. Показано, що за допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій, використовуючи наведені клінічні і лабораторні показники, можна передбачити відсутність рецидиву аритмії. Вона мала місце у 91 із 93 пацієнтів, рецидив через 2 роки – у 8 із 10, через 7 днів – у 11 із 14, відсутність ефекту – у 9 із 11 хворих. Враховуючи наведені дані, визначивши тяжкість фібриляції передсердь та рівень структурних змін міокарда, є можливість на доопераційному етапі розробити індивідуальну тактику лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь,

Альтернативним підходом для прогнозу ефекту операції є створення на основі коефіцієнтів кореляції регресивних моделей залежно від наявних клінічних параметрів (від 4 до 9 показників) та визначення індексів ефективності для кожного з них.

Аналіз та обговорення отриманих результатів представлено у **розділі 7**.Його логічно структуровано, власні результати порівнюються та зіставляються з відомими даними. Автор робить висновок, що показники фіброзу та запалення, такі як ММП-9, ТІМП-1 і проколаген типу 1, є важливими критеріями змін анатомічної будови міокарда – лівого шлуночка і, більшою мірою, лівого передсердя. Їх підвищення свідчить про формування так званого запально-фіброзного ремоделювання міокарда, яке доповнює і посилює структурно-функціональне й електричне ремоделювання. Дані показники можуть використовуватися в практиці для оцінки можливого ризику виникнення і хронізації фібриляції передсердь, а також прогресування ішемічної хвороби серця і оцінки ступеня виразності атеросклеротичного ураження коронарних артерій.

Результати проведених досліджень дозволилидисертанту сформулювати концепцію, яка доповнює існуючу гіпотезу виникнення і розвитку фібриляції передсердь. Дисбаланс сироваткових маркерів фіброзу та запалення прямо корелює з патогістологічними й імуногістохімічними показниками даних процесів. Їхні тісні зв’язки зі структурно-функціональними й електрофізіологічними змінами дозволяють визначити новий вид ремоделювання міокарда – запально-фіброзне. Фактори, що призводять до його становлення, можна вважати факторами ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань, зокрема таких, як фібриляції передсердь, ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертонія. Максимальний внесок в розвиток ішемічної хвороби серця привносять фіброз, в розвиток фібриляції передсердь – запальні явища. Сумісна наявність кількох захворювань обтяжує перебіг кожного і, в свою чергу, погіршує показники фіброзу та запалення. Їхнє визначення може бути зараховане до стратифікації ризику розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертонії та фібриляції передсердь і включено до плану обстеження пацієнтів.

Дев’ять **висновків** дисертації відповідають поставленій меті і завданням наукового дослідження. Вони чітко сформульовані, аргументовані, спираються на отриманий особисто здобувачем фактичний матеріал і його власну узагальнену оцінку результатів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Принципових зауважень до змісту й оформлення дисертації, які могли б вплинути на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, немає. Однак виявлено деякі недоліки.

Апробація матеріалів роботи на національному і міжнародному рівнях була обмежена тими, що проводились в Одесі (за винятком однієї в Києві) – місті, де виконувалась дисертація.

Хоча здобувач опублікував необхідну кількість робіт, в тому числі в журналах фізіологічного та кардіологічного профілю, значна частка статей вийшла у «Journal of Education, Health and Sport», який є журналом дуже широкого профілю і не має досить авторитетної репутації.

Зустрічаються неточності у деяких твердженнях дисертанта. Наприклад, в розділі «Анотація» на стор. 5 дисертації С-реактивний протеїн віднесено до цитокінів, хоча він є опсоніном – елементом вродженого імунітету і синтезується не клітинами імунної системи, а печінкою.

**Запитання до здобувача:**

1. У наукових працях дослідників близького та далекого зарубіжжя є чимало відомостей про асоціацію фібриляції передсердь з сироватковими показниками системного запалення і фіброзу, з артеріальною гіпертонією та ішемічною хворобою серця, з гіперхолестеринемією. Ви також вивчали ці процеси і аналізували патогенетичні механізми, отримали чимало нових даних, розробили власну технологію лікування. В чому полягає головна відмінність Ваших досліджень від уже опублікованих у світовій літературі?
2. Що, на Ваш погляд, є первісною причиною розвитку системного запалення та локального фіброзу у хворих з фібриляцією передсердь? Як ці процеси в серці пов’язані між собою? Яка первинна локалізація запального процесу?
3. Як Ви оцінюєте ризики і частоту ускладнень катетерної радіочастотної абляції вогнища збудження скорочень серця (тромбоз коронарних судин, пошкодження міокарду, клапанів серця), виходячи з власних спостережень і в порівнянні зі світовими результатами втручання?
4. Твердження про патогенетичне значення фіброзу та системного запалення для ішемічної хвороби серця та фібриляції передсердь не викликає заперечень. А як Ви уявляєте їх аналогічну роль у патогенезі артеріальної гіпертонії, про яку написано у роботі?
5. Чим можна пояснити зростання показників запалення під час нападуфібриляції передсердь?
6. Чим Ви пояснюєте наявність фіброзу у пацієнтів з ідіопатичною формою ФП?

Загальний висновок

Дисертація Горячого Олексія Володимировича «Патогенетичне обґрунтування та розробка технології катетерного лікування фібриляції передсердь в залежності від структурно-функціонального та електрофізіологічного ремоделювання лівого передсердя», представлена до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду[Д 26.198.01](http://biph.kiev.ua/uk/%D0%A1%D0%BF%D0%B5%D1%86%D1%96%D0%B0%D0%BB%D1%96%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B0_%D0%B2%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B0_%D1%80%D0%B0%D0%B4%D0%B0#.D0.A1.D0.BA.D0.BB.D0.B0.D0.B4_.D1.81.D0.BF.D0.B5.D1.86.D1.96.D0.B0.D0.BB.D1.96.D0.B7.D0.BE.D0.B2.D0.B0.D0.BD.D0.BE.D1.97_.D1.80.D0.B0.D0.B4.D0.B8_.D0.94_26.198.01) при Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН Українина здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, є грунтовним завершеним науковим дослідженням. Вона відповідає спеціальності «патологічна фізіологія», вирішує актуальну проблему патогенезу структурно-функціонального ремоделювання міокарду лівого передсердя і обгрунтування методики лікування фібриляції передсердь. За актуальністю, теоретичним і практичним значенням, науковою новизною, науково-методичним рівнем робота відповідає сучасним вимогам щодо докторських дисертацій, викладеним у п. 10 «Порядку присудження науковихступенів», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (із змінами та доповненнями). Горячий А.В. безперечно заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,

член-кореспондентНАН України,академік НАМН України,

Заслужений діяч науки і техніки України,

лауреат Державної премії України,

завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

20.12.2019 р. Резніков О.Г.