

ВІДГУК

офіційної опонентки, докторки медичних наук, професорки закладу вищої освіти кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова **Півторак Катерини Володимирівни** на дисертацію **Коцюбійчук Зоряни Ярославівни** *«Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування»*, представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.066, що створена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету № 63/Д від 11.08.2023 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 14 від 21.06.2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження

Коморбідність хронічних захворювань є одним з важливих питань сучасної патології людини. Профілактика та діагностика синтропічних станів, а також вибір методів лікування і реабілітації коморбідних хворих, як правило, вимагають мультидисциплінарного підходу.

На сьогоднішній день основні фундаментальні та прикладні аспекти проблеми коморбідності (синтропії, поліпатії) полягають у механізмах патогенетичних зрушень, тобто в комбінації патогенетичних факторів загальних для основного та супутнього захворювання, їхньої взаємодії один з одним за принципом взаємного обтяження.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) та її запальна форма неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) тісно пов'язані з метаболічними захворюваннями і являють собою потенційну провідну супутню патологію у хворих на цукровий діабет типу 2 (ЦД2).

Діабетична хвороба нирок (ДХН) – це специфічне ураження нирок при ЦД, що призводить до формування вузликового або дифузного гломерулосклерозу, термінальні стадії якого характеризуються розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН). Mogensen С.Е. (2000) визначає ДХН як клінічно персистуючу форму протеїнурії більше 300 мг/добу, у пацієнтів із діабетичною ретинопатією, які не мають інших захворювань нирок. У розвитку і прогресуванні ДХН основну роль відіграють декомпенсація ЦД, тривалість перебігу захворювання, підвищення АТ.

Актуальність дослідження коморбідного перебігу НАСГ та діабетичної нефропатії у хворих на ЦД 2 типу зумовлена каскадом реакцій взаємообтяження, що призводить до прогресування захворювань. На сьогодні не встановлені особливості клінічного перебігу НАСГ за коморбідності з ДХН на тлі ЦД 2, особливості морфо-функціонального стану ендотелію, фібринолізу, тромбоцитарного гемостазу, порушень ліпідного та вуглеводного обміну, їх гормональної регуляції інсуліном, лептином, адипонектином, глибина оксидантно-протиоксидантного дисбалансу, плазмового протеолізу, ендотоксикозу та інтенсивності апоптозу гепатоцитів, стеатозу та фіброзування печінки за коморбідності НАСГ, ЦД 2 та ДХН залежно від її стадії, змін функціонального стану нирок при ЦД 2 залежно від наявності НАСГ. Наразі не розроблені способи лікування пацієнтів з коморбідним перебігом НАСГ та ДХН у хворих на ЦД типу 2.

Викладені аргументи обґрунтовують необхідність наукових досліджень з обраної теми та те, що дисертаційна робота Коцюбійчук Зоряни Ярославівни, яка присвячена з'ясуванню клінічних і патогенетичних особливостей коморбідності неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії на тлі цукрового діабету типу 2, пошуку шляхів їх корекції, є актуальною та не викликає сумнівів як у науковому, теоретичному, так і у практичному аспектах.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дана робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ) на тему: «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (2019-2023 рр.), що наразі виконується. Коцюбійчук Зоряна Ярославівна є співвиконавцем фрагментів НДР.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні і ґрунтується на достатній кількості сучасних валідованих методів досліджень та аналізі даних. Проведено значний інформаційно-патентний пошук, включаючи фундаментальний аналіз 337 джерел українських та міжнародних видань. Статистична обробка отриманих даних проведена відповідно до виду дослідження та типів числових результатів, які були отримані. Обсяг проведеного дослідження та застосування сучасних статистичних методів обробки даних дозволили отримати обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Дисертанткою опубліковано 25 наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації. З яких 10 статей відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, 2 статті – у виданні, проіндексованому у базі даних «Scopus» та «Web of Science Core Collection», 8 статей – у наукових фахових журналах, що входять до переліку ВАК України та 15 - які додатково відображають наукові результати дисертації; розділи у трьох монографіях, також автором було видано 3 нововведення, що увійшли до Реєстру наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Усі

опубліковані праці висвітлюють основні результати власних досліджень, завершуються висновками, які повністю відображають їх завдання.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Ціла низка результатів і висновків, які з них слідують, були отримані вперше і мають високий ступінь наукової новизни. Автором істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження НАСГ із ЦД2 та ДХН, яка полягає у підвищенні активності окремих клінічних, біохімічних синдромів стеатогепатиту, ступеня стеатозу, інтенсивності апоптозу гепатоцитів та фіброзування печінки ($p < 0,05$), внаслідок достовірно вищої активації системного протеолізу, оксидативного стресу, системного ендотоксикозу, на тлі недостатності природніх компонентів системи антиоксидантного захисту та детоксикації (глутатіону), істотного поглиблення ліпідного дистрес-синдрому та синдрому інсулінорезистентності в порівнянні з перебігом НАСГ без цукрового діабету типу 2.

Вперше, в комплексній терапії НАСГ, ЦД2 із ДХН, запропоновано та доведено ефективність застосування кверцетину і біциклолу, яке сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу, вмісту у крові ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, нормалізації показників вмісту в крові глюкози, інсуліну, зниженню інтенсивності ендогенної інтоксикації, ОС, системного протеолізу, а також відновленню вмісту в крові ГВ ($p < 0,05$), зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів, інтенсивності фіброзування печінки, гексозамінів, деградації фукози позаклітинного матриксу (ПКМ), альбумінурії, азотемії, ШКФ ($p < 0,05$).

Результати дослідження детально та цілісно описані в наукових працях, що опубліковані в реферованих українських і закордонних журналах та

представлені у вигляді доповідей на науково-практичних конференціях і конгресах в Україні, США, Канаді, Фінляндії, Греції, Ізраїлі.

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному та методологічному рівнях, що свідчить про те, що результати і положення дисертації, які виносяться на захист, відповідають всім вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Сформульовані в дисертаційній роботі положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на достатній кількості клінічного матеріалу – 160 обстежених пацієнтів (25 хворих на НАСГ із ЦД2, 20 хворих на НАСГ та ожиріння, 70 хворих з НАСГ коморбідним перебігом ЦД 2 та ДХН I-IV, 45 хворих з ЦД 2 та ДХН I-IV без НАСГ) із застосуванням сучасних загальноклінічних, біохімічних, інструментальних, морфометричних, імуноферментних та статистичних методів дослідження

Дисертантка послідовно і логічно виклала отримані результати, підтвердила їх ілюстративним та численним цифровим матеріалом, який засвідчив достовірність і значущість проведених досліджень. Висновки та практичні рекомендації, які робить авторка, логічно впливають з одержаних результатів, відповідають меті і завданням дослідження. Вони науково обґрунтовані, побудовані за змістом дисертації і достатньо чітко висвітлені в наукових публікаціях Коцюбійчук З.Я.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Оцінюючи рівень виконання поставленого завдання, необхідно зазначити, що особистий внесок здобувачки в отриманні наукових результатів є основним і полягає в самостійній розробці основних теоретичних та практичних положень роботи, проведенні патентно-ліцензійного пошуку, аналізу наукової літератури з даної проблеми. Весь необхідний об'єм клінічних та лабораторно-діагностичних обстежень хворих на НАСГ, ожиріння, ЦД2 та ДХН та практично здорових осіб, розробка й обґрунтування методів лікування, виконання всіх етапів аналітичної обробки матеріалу, узагальнення отриманих результатів виконані самостійно.

Поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертантка оволоділа необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

На підставі отриманих результатів дисертаційної роботи Коцюбійчук З.Я. щодо вивчення ролі інсулінорезистентності, гіпер- і дисліпідемії, оксидативного стресу, ендотоксикозу, активації системного протеолізу і фіброзування печінки на тлі ЦД2 з ДХН у пацієнтів з НАСГ авторкою розроблено комплексне лікування із додаванням до базисної терапії препаратів кверцетину та біциклол.

Дисертанткою вперше доведена ефективність запропонованого терапевтичного підходу в лікуванні хворих на НАСГ із ДХН на тлі ЦД2 щодо усунення клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, гіпер- і дисліпідемії, ступеня ІР, зниження інтенсивності апоптозу гепатоцитів, ступеня стеатозу та індексу фіброзу печінки, в чому і полягає теоретичне та практичне значення роботи.

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність терапевтичних, гастроентерологічного відділень ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Заліщицька центральна міська лікарня», КНП «Герцаївська БПЛ», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна

лікарня», КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова», КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2», КП "5 Міська клінічна лікарня Полтавської міської ради"; в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертацією є рукопис на 277 сторінках комп'ютерного машинопису, її основний текст займає 169 сторінок, ілюстрований 37 таблицями та 21 рисунком. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень з викладом одержаних результатів, розділу присвяченого аналізу і узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та додатків, що включає 337 літературних джерел, з яких 68 викладено кирилицею та 269 – латиницею.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно викладену дисертаційну роботу. Кожний розділ завершується коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми дисертації, чітко формулює мету і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи.

В **огляді літератури** представлені сучасні уявлення про епідеміологію, патогенез, клініко-лабораторну та інструментальну діагностику, лікування НАСГ. Перший розділ містить чотири підрозділи, в якому відповідно до мети й завдань дисертаційної роботи відображено сучасний стан проблеми коморбідного поєднання НАСГ, ЦД2 та ДХН у світлі останніх наукових досягнень.

У даному розділі дисертант висвітлила сучасні відомості щодо патогенезу та клінічних особливостей НАЖХП та за коморбідності з ЦД2 та ДХН, метаболічні передумови поєднаної патології, роль оксидативного стресу в розвитку запального процесу та патофізіологічні механізми фіброзоутворення.

У розділі містяться сучасні дані про принципи та особливості фармакотерапії НАСГ у хворих з ЦД2 та ДХН та підходи до їх лікування.

На основі аналізу стану вивчення проблеми встановлено недостатньо розкриті аспекти, що дозволило сформулювати мету та завдання дослідження. Розділ написаний чітко і логічно, а відбір літературних джерел та їх аналіз свідчить про широку професійну ерудицію та наукову зрілість дисертантки.

У **другому розділі** описані методи і об'єкт дослідження. Розділ присвячений характеристиці підгруп хворих, на основі чого доводиться їх репрезентативність, результати проведеного аналізу стану хворих в основних та контрольних групах. Дослідження ґрунтуються на клінічних спостереженнях і обстеженні 160 хворих на неалкогольний стеатогепатит з ізольованим перебігом та при поєднанні з ЦД2 та ДХН, що забезпечує достовірність отриманих результатів та, водночас, вказує на правильні методичні підходи при виконанні дослідження. У даному розділі досить детально описані методики, що використовувалися здобувачкою.

Використання сучасних лабораторних та інструментальних методів дозволяє в повній мірі оцінити перебіг та прогресування НАСГ за коморбідності з ЦД2 та ДХН, які є об'єктом дослідження, оцінити діагностичну інформативність клінічних, біохімічних, імуноферментних та інструментальних досліджень залежно від наявності коморбідних ЦД2 та ДХН.

Групи обстежених пацієнтів сформовані методично правильно, отримані результати опрацьовані сучасними методами варіаційної статистики.

У третьому розділі дисертантом вперше встановлені особливості клінічного перебігу, даних лабораторних та інструментальних досліджень у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності коморбідного ЦД2 та ДХН, які характеризувались вірогідно вищою, у порівнянні з перебігом без ЦД2 та ДХН, частотою виникнення та інтенсивністю клінічних та біохімічних синдромів, зростання індексу стеатозу печінки та жорсткості печінкової тканини.

Четвертий розділ присвячений вивченню інсулінорезистентності, порушень ліпідного та вуглеводного метаболізму, адипоцитокінового дисбалансу, порушень гомеостазу цитокератину-18, процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, активації компонентів сполучної тканини, стану протеїназо-інгібіторного гомеостазу у в патогенезі неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ЦД2 та ДХН. Встановлено, що перебіг НАСГ за поєданого перебігу з ЦД2 та ДХН характеризується вищим рівнем постпрандіальної глюкози, гіперінсулінемії та ступенем ІР, які корелюють зі ступенем стеатозу печінки, індексом фіброзу печінки, активністю цитолізу, холестазу та мезенхімального запалення і залежать від вмісту в крові лептину та адипонектину ($p < 0,05$). Доведено, що НАСГ у пацієнтів з ЦД2 та ДХН є додатковим, потужним індукуючим фактором ліпідного дистрес-синдрому із вірогідно вищим (у порівнянні з НАСГ без ЦД2) вмістом у крові ТГ, загального ХС ($p < 0,05$), що супроводжуються вищим рівнем гіперлептинемії, дефіциту адипонектину. Доведена більша

інтенсифікація оксидативного стресу, протеолізу, ендотоксикозу. Встановлено більшу інтенсивність активації фіброзувальних реакцій за зростанням компонентів сполучної тканини, колагенолізу. Виклад матеріалу розділу систематизований, логічний, влучно проілюстрований графічним матеріалом, характеризується науковою новизною.

У п'ятому розділі дисертантом вивчено особливості перебігу діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2 за коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом та ефективність застосування кверцетину та біциклолу у таких хворих щодо впливу на функціональний стан нирок.

У шостому розділі викладені результати дослідження змін функціонального стану ендотелію, агрегаційної здатності тромбоцитів та плазмового фібринолізу у хворих на НАСГ за коморбідності з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності та стадії діабетичної хвороби нирок.

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** авторка підводить підсумок представлених в роботі результатів дослідження, докладно і доказово пояснюючи найбільш важливі факти і положення. В обговоренні результатів обґрунтовано, аналізуючи одержані дані, підсумовує доцільність використання запропонованого методу лікування НАСГ у хворих на ЦД2 та ДХН. У цьому розділі також надано не лише відповідність отриманих даних з результатами інших науковців, а й особистий погляд та власну думку дисертантки на проблему дослідження, що демонструє, в тому числі, її високу наукову кваліфікацію.

Висновки дисертаційної роботи складаються з 9 пунктів, кожен з яких є змістовним, чітко сформульованим, аргументованим. Отримані висновки резюмують результат роботи та повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження. **Практичні рекомендації** чіткі, вагомі, практично орієнтовані, випливають з результатів проведеного дослідження.

Наведений список літератури містить джерела переважно останніх 5 років. Дисертація написана літературною українською мовою, оформлена згідно із чинними вимогами.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертаційна робота Коцюбійчук З.Я. є фундаментальним дослідженням, наукові результати і висновки якого розширюють відомості про нові та уточнюють існуючі ланки патогенезу таких коморбідних патологій як НАСГ, ЦД2 і ДХН, що створює наукове підґрунтя для розробки та впровадження нових методів діагностики, лікування і профілактики. Окремі висновки та наукові положення можуть розглядатись у якості безпосередніх рекомендацій стосовно ведення хворих на НАСГ, ЦД2 і ДХН.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в 7 лікувально-профілактичних закладах України та 4-х медичних закладах вищої освіти, що свідчить про актуальність дослідження та практичну цінність.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Під час ознайомлення з дисертацією виявлена незначна кількість орфографічних помилок, описок, стилістично некоректних висловів в назвах таблиць і рисунків, що не зменшує наукову цінність та практичну значимість роботи.

Зазначені під час аналізу дисертаційної роботи зауваження не є принциповими, не впливають на високий рівень дослідження, а також не зменшують загальної позитивної оцінки розроблених автором основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, мають рекомендаційний характер.

При знайомстві з рукописом, у порядку наукової дискусії до автора виникли наступні запитання:

1. З якою метою ви досліджували вміст цитокератину-18 та чи рекомендуєте ви його визначати при діагностиці НАСГ у хворих з ЦД типу 2 за наявності діабетичної хвороби нирок?
2. Як кверцетин впливав на ендотеліальну дисфункцію та гіперкоагуляційний синдром у Ваших пацієнтів?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Експертиза на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Коцюбійчук З.Я. на тему «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Unicheck» засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (94,4%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Коцюбійчук Зоряни Ярославівни «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науковою працею, а її результати істотно доповнюють концепцію про механізми коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету типу 2 та діабетичної хвороби нирок. Усі поставлені завдання виконані автором самостійно та на високому методичному рівні.

За актуальністю теми, сучасною методологією дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю

та достовірністю наукових положень і висновків, повнотою викладення в опублікованих працях, дисертаційна робота Коцюбійчук Зоряни Ярославівни «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційна опонентка:

професорка ЗВО кафедри клінічної фармації
та клінічної фармакології

Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова

докторка медичних наук, професорка

Катерина ПІВТОРАК

