

ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів
дисертаційної роботи Коцюбійчук Зоряни Ярославівни на тему:
«Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту,
діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи
оптимізації лікування»
на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань
22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина**

ВИТЯГ

із спільного засідання наукової комісії і кафедр: внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб; внутрішньої медицини;
пропедевтики внутрішньої медицини Буковинського державного медичного
університету від 12.06.2023 року

Присутні:

Голова засідання: проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної
роботи та міжнародних зв'язків, д. мед. н., професор Грицюк М.І.,
д. мед. н., професор Хухліна О.С.,
д. мед. н., професор Зуб Л.О.,
д. мед. н., професор Присяжнюк В.П.,
д. мед. н., професор Федів О.І.,
д. мед. н., професор Антонів А.А.,
к. мед. н., доцент Руснак-Каушанська О.В.,
к. мед. н., доцент Воєвідка О.С.,
к. мед. н., доцент Рева Т.В.,

Секретар засідання: начальник наукового відділу з сектором
інноваційного розвитку, доктор філософії Доманчук Т.І

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Публічна презентація наукових результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії здобувачки кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Коцюбійчук Зоряни Ярославівни на тему: «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Науковий керівний: д. мед. н. професор Хухліна Оксана Святославівна, завідувачка кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського держаного медичного університету, МОЗ України.

Рецензенти:

1. Доктор медичних наук, професор Зуб Лілія Олексіївна, професор кафедри внутрішньої медицини Буковинського держаного медичного університету, МОЗ України.
2. Доктор медичних наук, професор Присяжнюк Василь Петрович, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського держаного медичного університету, МОЗ України.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувачки Коцюбійчук З.Я., яка виклала суть та основні положення дисертації на тему: «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування».

Здобувачка обґрунтувала мету і завдання дослідження, новизну та актуальність виконаної роботи. Доповіла про обсяги та характеристику методів дослідження на кожному етапі. Охарактеризувала отримані результати і оголосила висновки (15хв).

Науковий керівник: д. мед. н. професор Хухліна О.С. дала позитивну характеристику здобувачці.

У науковій дискусії взяли участь: д. мед. н., професор Антонів А.А., д. мед. н., професор Зуб Л.О., д. мед. н., професор Присяжнюк В.П., д. мед. н., професор Федів О.І., к. мед. н., доцент Руснак-Каушанська О.В., д. мед. н., професор Хухліна О.С., д. мед. н., професор Грицюк М.І..

Питання задавали:

1. **Д. мед. н., професор Антонів А.А.**, професор кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету.

Запитання: 1. Які саме патогенетичні ланки лежать в основі як пошкодження печінки, так і нирок і можуть бути спрямовані на прогресування як неалкогольної жирової хвороби печінки, так і діабетичної хвороби нирок?

Здобувач: Дякую за запитання, Альоно Андріївно.

На нашу думку, в основі розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки та діабетичної хвороби нирок, що виникають на тлі цукрового діабету типу 2, лежить синдром інсулінорезистентності. Саме внаслідок інсулінорезистентності виснажується депо глікогену в печінці і активується ліполіз у вісцеральних жирових депо, тому зростає концентрація вільних жирних кислот у плазмі крові та їх надходження до печінки. Паралельно формуються стеатоз гепатоцитів і ліпідний дистрес-синдром, які активують систему макрофагів. Викид макрофагами прозапальних цитокінів сприяє розвитку асептичного запалення, індукції оксидативного стресу і трансформації неалкогольного стеатозу в неалкогольний стеатогепатит та фіброзування печінкової тканини. В основі прогресування діабетичної хвороби нирок лежить наростаючий ендотоксикоз, оксидативний стрес, ліпідний дистрес-синдром, ураження ендотеліоцитів із ендотеліальною дисфункцією і подальше склерозування базальної мембрани клубочків, зниження швидкості клубочкової фільтрації і альбумінурія, що теж сприяє прогресуванню проявів печінково-

клітинної недостатності та фіброзу печінки.

2. Д. мед. н., професор Зуб Л.О., професор кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

Запитання: 1. Чи визначали ви добову протеїнурію у ваших пацієнтів??

Здобувач: Дякую за запитання, Ліліє Олексіївно.

З метою оцінки функціонального стану нирок у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2, ми досліджували вміст альбумінів у крові та сечі із добового діурезу, визначали альбуміно-креатиніновий коефіцієнт, вміст у крові креатиніну та сечовини, розраховували швидкість клубочкової фільтрації.

При діабетичній хворобі нирок I-II стадії нами не було встановлено ознак протеїнурії, в пацієнтів із діабетичною хворобою нирок III стадії ми встановили наявність мікроальбумінурії, для діабетичної хвороби нирок IV стадії характерна макроальбумінурія та протеїнурія.

Запитання: 2. Діагностика діабетичної хвороби нирок включає також біопсію нирок. У своїй роботі ви не досліджували аутопсійний матеріал пацієнтів, чому?

Здобувач: Дякую за запитання, Ліліє Олексіївно.

Так, дійсно, діагностика діабетичної хвороби нирок при цукровому діабеті типу 2 часто вимагає додаткових досліджень, включаючи біопсію нирки. Але вивчаючи літературу, ми дізналися, що у 2016 році вчені Нідерландів провели дослідження аутопсійного матеріалу 168 пацієнтів. Де, власне, вони спостерігали, що клінічні прояви не обов'язково пов'язані з гістологічними даними при діабетичній хворобі нирок. Так 106 із 168 пацієнтів мали гістопатологічні зміни діабетичної хвороби нирок в нирках, але 20 із 106 гістологічно підтверджених випадків діабетичної хвороби нирок протягом життя не мали жодних клінічних проявів, пов'язаних з нею. Однак в нашому дослідженні ми вивчали пацієнтів і на ранніх стадіях діабетичної хвороби нирок, в яких не проводять біопсію нирки, а керуються показниками альбумінурії, альбумін/креатинінового співвідношення та швидкість

клубочкової фільтрації. Крім того, дослідження свідчать, що гістологічні дані не обов'язково корелюють з клінічними показниками у хворих на цукровий діабет типу 2 та діабетичну хворобу нирок.

Запитання: 3. Як неалкогольний стеатогепатит погіршував перебіг діабетичної хвороби нирок у ваших пацієнтів?

Здобувач: Дякую за запитання, Ліліє Олексіївно.

За результатами нашого дослідження, рівні глікемії натще, постпрандіальної глікемії, глікозильованого гемоглобіну, інсулінорезистентності були вірогідно вищими у пацієнтів за наявності коморбідності. Відомо, що накопичення вільних жирних кислот знижує зв'язування інсуліну рецепторами гепатоцитів, що формує і посилює інсулінорезистентність на рівні печінки. Стимулюється глюконеогенез і зростає продукція глюкози печінкою. Гіперглікемія викликає порушення внутрішньониркової гемодинаміки, яке призводить до склеротичних змін в нирках. Тривала гіперглікемія супроводжується гіперфільтрацією і внутрішньоклубочковою гіпертензією.

3. Д. мед. н., професор Присяжнюк В.П., професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

Запитання: 1. Які ланки патогенезу прогресування неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок були відомі та які встановили ви?

Здобувач: Дякую за запитання, Василю Петровичу.

За даної коморбідності були відомі такі патогенетичні механізми: атерогенна дисліпідемія, постпрандіальна та натщесерцева гіперглікемія, синдром інсулінорезистентності.

Нами доповнена концепція патогенезу взаємообтяження встановленою активацією пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, виснаження системи антиоксидантного захисту, зниження фібринолітичного потенціалу плазми крові, активацією реакцій необмеженого протеолізу, ендотоксикозу, ендотеліальної дисфункції, гіперагрегації тромбоцитів,

активацією фіброзувальних процесів не лише в печінці, а і в нирках. Також встановлене прогресуюче зниження функціонального потенціалу, а саме швидкість клубочкової фільтрації та білоксинтезуючої функції печінки.

Запитання: 2. Наразі в пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок для усунення гіперглікемії почали широко застосовувати інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу. Чому для вашого дослідження ви все ж обрали метформін?

Здобувач: Дякую за запитання, Василю Петровичу.

Згідно з останніми рекомендаціями Американської діабетичної асоціації 2022-2023 років у хворих на цукровий діабет типу 2 застосовують інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу з гіпоглікемізуючою метою. Для наших пацієнтів ми обрали Метформін-Тева у дозі 1000 мг/добу з декількох причин. Перш за все, метформін є цукрознижуючим препаратом із найбільш м'яким гіпоглікемічним ефектом, тобто із найменшим ризиком виникнення гіпоглікемій, що покращує комплаєнс у пацієнтів, оскільки відсутній страх щодо застосування даних препаратів. Це, в свою чергу, дозволяє застосовувати його на амбулаторному рівні протягом тривалого часу. Другою причиною є те, що даний засіб знижує ступінь інсулінорезистентності, що дуже цінно щодо патогенетичного лікування неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок. По-третє, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 тип не рекомендовані при швидкості клубочкової фільтрації нижче 45 мл/хв/1,72 м², а в частини наших пацієнтів були такі показники. Крім того, ми набирали наших пацієнтів, в основному протягом 2019-2020 років, де ще препаратом першого вибору щодо корекції вуглеводного обміну вважався метформін.

4. Д. мед. н., професор Федів О.І., завідувач кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

Запитання: 1. На підставі яких документів ви верифікували діагнози неалкогольного стеатогепатиту та цукрового діабету типу 2?

Здобувач: Дякую за запитання, Олександрі Івановичу.

Верифікацію діагнозу соматичної патології здійснювали відповідно до МКХ-10 та 11. Діагноз неалкогольного стеатогепатиту встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: «Неалкогольний стеатогепатит», згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (2018), за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії із зсувнхвильовою еластографією.

Діагноз цукровий діабет встановлювався відповідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 з урахуванням сучасних положень «Клінічної настанови, заснованої на доказах «Цукровий діабет» (2022), а також «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у дорослих» (2023). А також згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету.

Запитання: 2. У ваших пацієнтів спостерігалися значні показники ліпідного дистрес-синдрому, але ви обрали статин у мінімальній дозі. Чим це зумовлено?

Здобувач: Дякую за запитання, Олександр Івановичу.

Для наших пацієнтів ми обрали Розувастатин-Тева у дозі 5 мг, тому що розувастатин є мікростатином, і має найменший ризик побічної гепатотоксичної дії та діабетогенної дії у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 та неалкогольним стеатогепатитом. Доза розувастатину 5 мг є еквівалентною за ефектом аторвастатину 20мг. У нашому дослідженні брали участь пацієнти із швидкістю клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв, де статини є протипоказаними. Тому власне, для того, щоб уніфікувати схему лікування ми обрали цю дозу. Ще однією причиною є те, що і есенціальні фосфоліпіди, корвітин і біциклोल мають власну гіполіпідемічну дію та позитивно впливають

на ліпідний обмін, цим самим потенціюють ефект статинів, що ми і побачили у нашому дослідженні.

5. К мед. н., доцент Руснак-Каушанська О.В., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету.

Запитання: 1. Як кверцетин впливав на ендотеліальну дисфункцію та гіперкоагуляційний синдром у Ваших пацієнтів?

Здобувач: Дякую за запитання, Олено В'ячеславівно.

Нами відзначено, що кверцетин відновлює здатність ендотелію синтезувати NO, що пояснює його ендотеліопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженнях. Механізм дії кверцетину також пов'язаний зі зниженням концентрації кальцію у тромбоцитах, гальмуванням їх агрегації та тромбогенезу шляхом зниження синтезу тромбоксану В2. Кверцетин відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію, збільшуючи реактивність мікросудин без особливих змін тонуусу макросудин, м'яко знижує рівень агрегації тромбоцитів. Завдяки капіляростабілізуючим властивостям, препарат знижує проникність капілярів. В нашому дослідженні ми побачили, що додавання Кверцетину сприяє відновленню функціонального стану ендотелію та усуває гіперкоагуляційний синдром без потреби у додатковому призначенні антиагрегантів.

1. Виконання освітньо-наукової програми.

Здобувачкою Коцюбійчук Зоряною Ярославівною повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до акредитованої освітньо-наукової програми «Медицина» Буковинського державного медичного університету.

Здобувачка Коцюбійчук Зоряна Ярославівна здобула глибинні знання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.02 – внутрішні хвороби); оволоділа загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного

наукового світогляду, професійної етики та загально-культурного кругозору; набула універсальних навичок дослідника, зокрема, усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження українською мовою, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, організації та проведення навчальних занять, управління науковими проектами та складання пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності; здобула мовні компетентності, достатні для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською) в усній та письмовій формі, а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності.

2. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова акредитованої освітньо-наукової програми)

Індивідуальний план наукової роботи здобувачки Коцюбійчук Зоряни Ярославівни був затверджений рішенням Вченої ради Буковинського державного медичного університету від 27.02.2020р. (протокол №6). Науковий керівник, доктор медичних наук, професор Хухліна Оксана Святославівна, завідувачка кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету. Термін виконання роботи: 2020-2023 роки.

Усі розділи індивідуального плану наукової роботи здобувачки Коцюбійчук Зоряни Ярославівни виконано своєчасно в установлені терміни, що підтверджено результатами проміжної та підсумкової атестації.

Дослідження (клінічні, лабораторні, інструментальні) проведені своєчасно і в повному обсязі із застосуванням сучасних та інформативних методів.

3. Актуальність дисертації.

З кожним роком проблема розвитку і прогресування жирової хвороби печінки не втрачає своєї актуальності. У клініці внутрішніх хвороб ми маємо справу із поліморбідними станами, наявність яких необхідно враховувати у

призначеному лікуванні. Серед найбільш частих коморбідних захворювань у пацієнтів із стеатогепатитами є цукровий діабет типу 2, метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба, дослідженням котрих займаються провідні наукові гепатологічні школи. Однак, приєднання такого ускладнення, як діабетична нефропатія або діабетична хвороба нирок значно погіршує та взаємообтяжує дані патології і не є достатньо вивченою.

Як відомо, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) нині є найпоширенішою нозологією серед захворювань печінки із невпинною динамікою щорічного приросту. Цей термін об'єднує цілий спектр захворювань серед яких стеатоз печінки, а також стеатогепатит та фіброз, які можуть призводити до стеатогенного цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. З огляду на прогноз щодо можливих ускладнень, якості і тривалості життя, важливим є диференціювання стеатозу та стеатогепатиту, що і було зроблено у роботі Зоряни Ярославівни, яка сконцентрувала свої зусилля на дослідженні саме стеатогепатиту, як більш загрозливого захворювання.

Різні дослідники вказують, що НАЖХП може розвиватися у 90 % людей із ожирінням. Разом з цим, за інформацією ВООЗ, сьогодні близько 1,7 млрд людей мають надмірну масу тіла або ожиріння, більше того, прогнозують, що їхня кількість у майбутньому буде зростати. Оскільки НАЖХП часто є частиною метаболічного синдрому, разом із поширенням “пандемії” ожиріння, це захворювання буде виявлятися все частіше, що зумовлює потребу вивчення патофізіологічних, клінічних та лабораторно-інструментальних особливостей поєднаного перебігу цих захворювань, що, серед іншого, і було реалізовано у рецензованій дисертаційній роботі.

Частими у хворих на НАЖХП є ушкодження інших органів та систем, зокрема: серцево-судинної, ендокринної, гастроінтестинальної, водночас досліджень поєднаного перебігу НАЖХП та нефрологічних захворювань, зокрема діабетичної нефропатії є значно менше.

Діабетична нефропатія або діабетична хвороба нирок (ДХН) – тяжке ускладнення ЦД є однією з провідних причин термінальної ниркової

недостатності в індустріально розвинених країнах. ДХН – це специфічне ураження нирок при ЦД, що призводить до формування вузликового або дифузного гломерулосклерозу, термінальні стадії якого характеризуються розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН)

Актуальність дослідження коморбідного перебігу НАСГ та діабетичної нефропатії у хворих на ЦД типу 2 зумовлена каскадом реакцій взаємообтяження, що призводить до прогресування захворювань, що також додає вагомості, наукової новизни та практичної значущості рецензованій роботі.

4. Тема дисертації затверджена Вченою радою Буковинського державного медичного університету як «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» (протокол №6 від 27.02.2020р.).

5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження здобувачки Коцюбійчук Зоряни Ярославівни на тему «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» виконано в межах НДР кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (БДМУ): «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (2019-2023 рр.) та є її фрагментом.

6. Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна.

Здобувачкою визначені мета та завдання дослідження; розроблена його програма, обрані методи і визначені обсяги дослідження; проаналізовані дані фахової наукової літератури; власноруч сформована база даних пацієнтів; розроблено формуляри інформованої згоди та протоколи обстеження пацієнтів;

створені журнали реєстрації пацієнтів; організовано підбір пацієнтів; здійснена статистична обробка, аналіз та інтерпретація отриманих результатів.

Здобувачкою власноруч написані всі розділи дисертації, підготовлені таблиці і рисунки, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації. За результатами роботи підготовлені до публікацій наукові статті та тези.

7. Нові науково обгрунтовані теоретичні та/або експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, що мають істотне значення для певної галузі знань та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень.

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу неалкогольного стеатогепатиту розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості їхнього перебігу, механізми прогресування за коморбідності з діабетичною хворобою нирок у вхорих на цукровий діабет типу 2. На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної хвороби нирок у вхорих на цукровий діабет типу 2 поряд із традиційними клінічно-біохімічними, інструментальними методами дослідження рекомендовано застосовувати метаболічних порушень (ліпідний спектр крові, інсулінорезистентність та їх регуляція), інтенсивності оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, апоптозу гепатоцитів, закономірностей фіброзувальних процесів у печінці та їх регуляції лептином, стану метаболізму колагену та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки, інтенсивності колагенолізу, показники функціонального стану ендотелію, тромбоцитарної ланки гемостазу, фібринолітичної активності плазми крові, функціонального стану нирок, що дасть можливість у рутинній практиці підвищити рівень діагностики неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної хвороби нирок, вжити заходів щодо його усунення.

8. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

У роботі використані стандартні і високоінформативні сучасні методи дослідження. Аналізу піддано достатню кількість клінічного матеріалу. Отримані в цифровому значенні результати піддані статистичній обробці за сучасними методиками. Всі наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації, базуються на матеріалі багатофакторного аналізу клінічного дослідження та лікування хворих.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Здобувачем застосовано декілька ступенів статистичної обробки матеріалів достатньої глибини, включаючи методи параметрично та непараметричної статистики з використанням клінічної епідеміології, біваріантної рангової кореляції, електронних таблиць Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). що дає підстави оцінити отримані результати досліджень із позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення – як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

Зазначене вище свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними.

9. Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації представлені на науково-практичних конференціях:

1. 102-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького

- персоналу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" 8,10 лютого 2021 року Чернівці 2021 (*доповідь, публікація*)
2. Науково-практичної конференції з міжнародною участю 100-річчя Самсон 15 квітня 2021р. «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021 року) (*доповідь, публікація*)
 3. Specific features of pesticide influence on water ecosystems // Trends in the development of modern scientific. Abstracts of XXXI International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada. 2021 (*доповідь, публікація*)
 4. The XXXII International Science Conference «Actual problems of modern science and practice», June 29 – July 02, 2021, Boston, USA (*доповідь, публікація*)
 5. 103-ої підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ м. Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 року (*доповідь, публікація*)
 6. The XXV International Scientific and Practical Conference «Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them», June 28 – July 01, 2022, Athens, Greece (*доповідь, публікація*)
 7. The XXVI International Scientific and Practical Conference «Problems of science and practice, tasks and ways to solve them», July 05 – 08, 2022, Helsinki, Finland (*доповідь, публікація*)
 8. The I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thought», September 27 – 30, 2022, Haifa, Israel (*доповідь, публікація*)

10. Повнота опублікованих результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача до всіх наукових публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації.

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 25 наукових праць, у тому числі 10 статей, з них: 2 статті опубліковані у виданнях, проіндексованих у науково-метричних базах даних Web of Science, Scopus, 8 статей – у періодичних наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України; розділи у трьох монографіях, 8 тез опублікованих у збірниках матеріалів всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій, 3 нововведення, що увійшли до Реєстру наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. (Список публікацій, Додаток 1).

Результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в опублікованих працях, які за змістом відповідають їй і в сукупності дозволяють дістати цілісне враження про виконану роботу. Особистий внесок здобувача в праці, опубліковані зі співавторами, є основним.

11. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист.

Здобувачкою Коцюбійчук Зоряною Ярославівною особисто проведено дослідження, самостійно проведено збір та аналіз матеріалу, його статистичну обробку. Аналіз результатів дослідження, узагальнення і їхнє оформлення проведені здобувачкою самостійно і є основним, полягає в самостійній розробці основних теоретичних і практичних положень роботи, проведенні патентно-ліцензійного пошуку, аналізу наукової літератури з даної проблеми.

Усі клінічні обстеження хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок у хворих на цукровий діабет типу 2, практично здорових осіб, статистичний скринінг архівних даних за медичними картами стаціонарних хворих, науковий аналіз результатів досліджень, розробка та обґрунтування методів лікування виконані самостійно. Автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Здобувачем особисто підготовлені доповіді про результати

дослідження, написані та подані до друку статті та тези в матеріалах конференцій та з'їздів самостійно.

12. Висновок Комісії з питань етики.

На етапі планування дисертаційного дослідження комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України Буковинського державного медичного університету МОЗ України проведено біоетичну експертизу щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень за участі людини, схвалено формуляр інформованої згоди. При виконанні роботи автор керувався принципами біомедичної етики щодо проведення наукових медичних досліджень за участі людини з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., про що свідчить висновок Комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, зроблений на підставі аналізу рукопису дисертації та заповнених інформованих згод пацієнтів (протокол №7 від 18.05.2023 р.).

13. Характеристика первинної документації.

Проведено перевірку первинної документації дисертації Коцюбійчук З.Я., під час якого дійшли висновку, що представлені документи достовірні та повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи та вимогам до неї.

14. Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плагіату.

Комісія Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) провела первинну

експертизу 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 антиплагіатного сервісу «Unicheck». Перевірка 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.

15. Оцінка змісту, мови та стилю дисертації.

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладання.

Дисертаційна робота викладена українською мовою, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту – 169 сторінок. Робота ілюстрована 37 таблицями та 20 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 337 джерел (68 – кирилицею та 269 – латиницею).

Анотація двома мовами включає: характеристику послідовних етапів дослідження у відповідності до мети та завдань, отримані результати та висновки.

16. Новизна дослідження та одержання результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в комплексному дослідженні окремих ланок патогенезу неалкогольного стеатогепатиту, розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості їхнього перебігу, механізми прогресування за коморбідності з діабетичною хворобою нирок у хворих на цукровий діабет типу 2. На підставі проведених досліджень

удосконалено алгоритм діагностики у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету поряд із традиційними клінічно-біохімічними, інструментальними методами дослідження рекомендовано застосовувати показники метаболічних порушень (ліпідний спектр крові, інсулінорезистентність та їх регуляція), інтенсивності оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, апоптозу гепатоцитів, закономірностей фіброзувальних процесів у печінці та їх регуляції лептином, стану метаболізму колагену та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки, інтенсивності колагенолізу, показники функціонального стану ендотелію, тромбоцитарної ланки гемостазу, фібринолітичної активності плазми крові, функціонального стану нирок, що дасть можливість у рутинній практиці підвищити рівень діагностики неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної хвороби нирок, вжити заходів щодо його усунення.

17. Практичне значення роботи.

Сформульовані основні наукові положення у дисертаційному дослідженні Зоряни Ярославівни Коцюбійчук є практично цінними. На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі інсулінорезистентності, ліпідного дистрес-синдрому, оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, прогресуючої дисфункції ендотелію, на тлі яких активується системний протеоліз і тромбоцитарний гемостаз із гальмуванням фібринолізу і колагенолізу ПКМ, зростає ступінь стеатозу, активність цитолізу, мезенхімального запалення та фіброзування печінки та нирок із прогресуванням неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі цукрового діабету типу 2 автором дисертації розроблено комплексне лікування із додаванням до базисної терапії препаратів кверцетин та біциклोल. Автором вперше доведена ефективність лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок щодо усунення клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту, гіпер- і дисліпідемії, ступеня ІР, зниження інтенсивності апоптозу гепатоцитів, ступеня стеатозу та індексу фіброзу печінки із додаванням до базисної терапії препаратів кверцетин та біциклोल.

18. Впровадження результатів дослідження в практику.

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.

19. Відповідність змісту дисертації вимогам що пред'являються на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Коцюбійчук З.Я. на тему «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» є завершеною, особисто виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі медичних наук – медицина: встановлено, клінічні особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2, патогенетичні чинники взаємообтяження та підвищення ефективності їх лікування.

Висновок

Дисертаційна робота Коцюбійчук З.Я. повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», Постановою Кабінету Міністрів України від 19.05.2023 року № 502 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів» та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40 і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Засідання рекомендує Коцюбійчук З.Я. звернутися до Вченої ради Буковинського державного медичного університету з письмовою заявою про утворення разової ради.

Голосували «За» - 10 з 10 присутніх.

Голова засідання

проректор закладу вищої освіти

з науково-педагогічної роботи

та міжнародних зв'язків

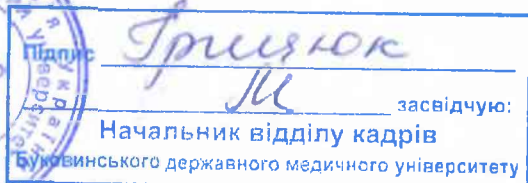
Буковинського державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор



Мар'яна ГРИЦЮК



19.06.2023 р.



Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Khukhlina OS, Kotsiubiichuk ZYa. Peculiarities of insulin resistance syndrome in non-alcoholic steatohepatitis on the background of type 2 diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney disease. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):134-42. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.84](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.84) (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання, аналіз та статистичну обробку даних, написання, переклад на англійську мову та підготовку статті до друку).

2. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ. Вплив кверцетину на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(8):32-9. doi: [10.22141/2224-0721.16.8.2020.222883](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222883) (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

3. Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2. Український терапевтичний журнал. 2021;2:27-34. doi: [10.30978/UTJ2021-2-27](https://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-27) (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

4. Khukhlina OS, Kotsyubiychuk ZYa, Antoniv AA, Mandryk OYe, Voyevodka OS. Intensity of oxidative stress in the comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patient with type 2 diabetes mellitus. Світ медицини та біології. 2021;3:175-8. doi: [10.26724/2079-8334-2021-3-77-175-178](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-175-178) (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання,

аналіз та статистичну обробку даних, написання, переклад на англійську мову та підготовку статті до друку).

5. Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу Український терапевтичний журнал. 2021;3:35-40. doi: [10.30978/UTJ2021-3-35](https://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-35) *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

6. Khukhlina OS, Kotsyubiychuk ZYa, Antoniv AA. Intensity of oxidative stress as a universal mechanism of tissue damage in nonalcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Quercetin correction effectiveness. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2021;9(4):423-31. doi: [10.21272/eumj.2021;9\(4\):423-431](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):423-431) *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання, аналіз та статистичну обробку даних, написання, переклад на англійську мову та підготовку статті до друку).*

7. Kotsiubiichuk ZYa, Khukhlina OS, Antoniv AA, Roshchuk OI, Mandryk OYe, Garvasiuk OV. The effect of bicyclol on the state of connective tissue components of the liver extracellular matrix in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2021;9(4):432-40. doi: [10.21272/eumj.2021;9\(4\):432-440](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):432-440) *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання, аналіз та статистичну обробку даних, написання, переклад на англійську мову та підготовку статті до друку).*

8. Khukhlina OS, Kotsiubiichuk ZYa. Efficacy of bicyclol application in treatment of non-alcoholic steathhepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(1):76-81. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.14](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.14) *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання, аналіз та статистичну обробку даних, написання, переклад на англійську мову та підготовку статті до друку).*

9. Коцюбійчук ЗЯ. Особливості корекції маркерів цитолізу гепатоцитів та ступеню стеатозу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2022;2:83-6. doi: [10.32782/2415-8127.2022.66.15](https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.15) *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

10. Kotsiubiichuk ZYa, Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OYe. Influence of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(2):25-30. doi: [10.22141/2224-0721.19.2.2023.1253](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1253) *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, хірургічне втручання, аналіз та статистичну обробку даних, написання, переклад на англійську мову та підготовку статті до друку).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. Коцюбійчук ЗЯ. Assesment of metabolic prerequisites in patient with non-alcoholic steatohepatitis on the background of type 2 diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney disease. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 134. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та сататистичну обробку, написання та переклад на англійську мову тез).*

12. Коцюбійчук ЗЯ. Корекція ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 залежно від стадії діабетичної хвороби нирок. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Актуальні проблеми коморбідності в клінці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 69-71. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та сататистичну обробку, написання тез).*

13. Kotsiubiichuk ZYa. Correction of the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease on the background of comprehensive treatment of the patients with type 2 diabetes mellitus. Specific features of pesticide influence on water ecosystems. In: Proceedings of the XXXI International Scientific and Practical Conference Trends in the development of modern scientific; 2021 Jun 22-25; Vancouver, Canada. Vancouver; 2021, p. 232-3. doi: [10.46299/ISG.2021.I.XXXIP.232-233](https://doi.org/10.46299/ISG.2021.I.XXXIP.232-233) *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та переклад на англійську мову тез).*

14. Kotsiubiichuk ZYa. Rationale for correction of endothyle dysfunction with quercetin in complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. In: Proceedings of the XXXII International Science Conference Actual problems of modern science and practice; 2021 Jun 29-Jul 02; Boston, USA. Boston; 2021, p. 156-7. doi: [10.46299/ISG.2021.I.XXXIIP.156-157](https://doi.org/10.46299/ISG.2021.I.XXXIIP.156-157) *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та переклад на англійську мову тез).*

15. Kotsubiychuck ZYa. Changes in biochemical markers of liver damage in patients with non-alcoholic steatohepatitis, diabetic kidney disease concurrent with diabetes, effectiveness of medical correction. В: Матеріали 103-ої підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 136. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та переклад на англійську мову тез).*

16. Kotsiubiichuk ZYa. Intensity of oxidative stress in patients with nonalcoholic steatohepatitis and those diabetic kidney diseases on the background of diabetes mellitus type 2. In: Proceedings of the XXV International Scientific and Practical Conference Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them; 2022 Jun 28-Jul 01; Athens, Greece. Athens; 2022, p. 261-2. *(Здобувач*

проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та переклад на англійську мову тез).

17. Kotsiubiichuk ZYa. The effect of bicyclol on the state of the connective tissue components of the extracellular matrix of the liver in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic nephropathy. In: Proceedings of the XXVI International Scientific and Practical Conference Problems of science and practice, tasks and ways to solve them; 2022 Jul 05-08; Helsinki, Finland. Helsinki; 2022, p. 171-2. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та переклад на англійську мову тез).*

18. Kotsiubiichuk ZYa. Correction of endothelial dysfunction with quercetin in complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. In: Proceedings of the I International Scientific and Practical Conference Current trends in the development of modern scientific thought; 2022 Sep 27-30; Haifa, Israel. Haifa; 2022, p. 211-2. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання та переклад на англійську мову тез).*

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

19. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ. Особливості диференційованого лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічну хворобу нирок: монографія. Чернівці: БДМУ; 2020. 160 с. *(Здобувач проводив обстеження хворих, написання та підготовку монографії до друку)*

20. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Мандрик ОЄ, Каньовська ЛВ. Патоморфологічні та мікроморфологічні особливості змін тканин печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки за коморбідності із хронічною хворобою нирок та гіпертонічною хворобою: монографія. Чернівці: БДМУ; 2021. 165 с. *(Здобувач проводив обстеження хворих, написання та підготовку монографії до друку)*

21. Коцюбійчук ЗЯ. Вплив кверцетину на патогенетичні ланки та клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2. В: Радченко ОМ, Хухліна ОС, редактори. Гепатопротектори: монографія. Чернівці: БДМУ; 2021, с. 165-89. *(Здобувач проводив обстеження хворих, написання окремого розділу та підготовку монографії до друку)*

22. Антонів АА, Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ. Патоморфологічні зміни тканини печінки у хворих із коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки, хронічної хвороби нирок (хронічний пієлонефрит) та ожиріння. Чернівці: БДМУ; 2023. 46 с. *(Здобувач проводив обстеження хворих, написання та підготовку матеріалів до друку)*

23. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Гарвасюк ОВ, Мандрик ОЄ. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2023;9:52-3. *(Здобувач провів інформаційно-патентний пошук, брав участь у дослідженні, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

24. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Смандич В. С. Мандрик ОЄ. Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки в залежності від її форми. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2023;9:54-5. *(Здобувач провів інформаційно-патентний пошук, брав участь у дослідженні, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*

25. Антонів АА, Хухліна ОС, Коцюбійчук З.Я, Гарвасюк ОВ. Спосіб корекції та профілактики неалкогольного стеатогепатиту. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2023;9:59-60. *(Здобувач провів інформаційно-патентний пошук, брав участь у дослідженні, оформлення та відправлення заявки та матеріалів).*