

## ***РЕЦЕНЗІЯ***

професора **Присяжнюка Василя Петровича**, доктора медичних наук,  
професора кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського  
державного медичного університету,

на дисертаційну роботу аспірантки кафедри внутрішньої медицини, клінічної  
фармакології та професійних хвороб БДМУ Гринюк Ольги Євгенівни на тему:  
«Клінічні та патогенетичні особливості коморбідного перебігу неалкогольного  
стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень,  
шляхи корекції»,

представлену до захисту у разову раду БДМУ ДФ 76.600.032, що утворена  
згідно наказу в.о. ректора ЗВО Буковинського державного медичного  
університету №29/Д від 10.05.2022 на підставі рішення Вченої ради БДМУ №9  
від 28 квітня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового  
захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі  
знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### ***1. Актуальність вибраної теми дисертації***

Дисертаційне дослідження Гринюк Ольги Євгенівни на тему «Клінічні та  
патогенетичні особливості коморбідного перебігу неалкогольного  
стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень,  
шляхи корекції» присвячене вирішенню актуального завдання внутрішньої  
медицини, оскільки стосується дуже поширених захворювань, які спричиняють  
значний медичний, соціальний, економічний тягар на систему охорони здоров'я  
та суспільство в цілому.

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 Ольги Євгенівни, 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 поєданого 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 поєданого перебігу НАЖХП та пульмонологічних захворювань, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є значно менше. Що також додає вагомості, наукової новизни та практичної значущості рецензованій роботі.

## ***2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача***

Дисертаційна робота Гринюк Ольги Євгенівни є оригінальною науковою працею, яка виконана на належному науковому рівні та містить низку науково обґрунтованих рекомендацій, що можуть бути впроваджені в практичну охорону здоров'я.

Отримані результати подані в тексті дисертації в описаному вигляді, задокументовані статистично обробленими цифровими даними, що представлені у таблицях, а також рисунками, які повністю відображають обсяг проведених досліджень. Цифрові дані не тільки статистично опрацьовані, але й достатньо проаналізовані. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Наукові

положення та висновки дисертації, що випливають із фактичного матеріалу виконаної роботи, є достатньо обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-теоретичне та практичне значення.

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 48 наукових праць, із них 12 повноцінних статей, 2 статті увійшли в наукометричні бази Scopus. Також результати роботи обговорювались на наукових конференціях у наукових спільнотах України, Польщі, Північної Македонії, Болгарії, Чехії, Румунії та Австрії у вигляді усних та постерних доповідей.

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

Наукова новизна полягає в тому, що вперше, враховуючи дані дослідження функціонального стану печінки, глікемії, ліпідного спектру крові, цитокінового профілю, стану системи пероксидного окиснення ліпідів – антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ), протеолізу, обміну сполучнотканинних компонентів, встановлено патогенетичні закономірності розвитку та прогресування НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ, на основі чого розроблено новий диференційований спосіб лікування пацієнтів з указаною поєднаною патологією. Проведено дослідження з визначення рівня цитокератину-18 (ЦК-18), гідрогену сульфід у плазмі хворих НАСГ та їх асоціацію з порушенням вуглеводного, ліпідного обміну, інтенсивністю оксидативного та нітрозитивного стресу за коморбідності із ХОЗЛ.

Вперше, на підставі клінічних, біохімічних, імунологічних досліджень вдосконалені патогенетичні підходи до комплексної терапії НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ. Доведено доцільність призначення антрапо та полікозанолу як цитопротекторних засобів, які сприяють покращенню клінічної симптоматики, знижують активність цитолітичного синдрому, холестазу, сприяють усуненню гіперта дисліпідемії, постпрандіальної гіперглікемії, проявляють антиоксидантні властивості, справляють мембраностабілізуювальні та антифіброзні ефекти.

Опубліковані праці свідчать про повноту викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

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

Сформульовані у дисертації положення та висновки достатньою мірою обґрунтовані, базуються на ретельно статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі. Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених хворих (160 осіб). Використані методики дослідження є такими, що дозволяють вирішити поставлені завдання на сучасному методичному рівні, що дало можливість автору отримати вірогідні результати та дійти обґрунтованих висновків.

Встановлені факти ілюстровані якісними фотографіями мікропрепаратів, рисунками та таблицями зі статистично опрацьованими цифровими даними, що сукупно є доказово-документальним підтвердженням проведених досліджень, полегшують сприйняття матеріалу, підкреслюють високий ступінь обґрунтованості дисертаційних положень, сприяють розумінню особливостей коморбідності НАСГ та ХОЗЛ. Це дає підстави стверджувати вірогідність отриманих результатів та обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

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

Авторка в дисертаційній роботі показала високий науковий і методологічний рівень виконання дослідження. Дисертаційне дослідження ґрунтується на проспективному обстеженні дисертанткою 125 хворих на НАСГ: з яких 35 хворих на НАСГ із ожирінням І ст., 90 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2-3 В, С, D і 35 хворих на ХОЗЛ 2-3 В, С, D з нормальною масою

тіла та 30 практично здорових осіб; із застосуванням широкого спектру досліджень, серед яких: маркери пошкодження та функціонального стану печінки, глікемічний профіль та ліпідний спектр крові, показники систем вільнорадикального окиснення ліпідів та АОЗ, нітрозитивного стресу, ендогенної інтоксикації, інтенсивності протеолізу, процесів жирової інфільтрації, запалення, фіброзування печінки, вміст ЦК-18, адипокіновий профіль, інструментальні методи, у тому числі: комп'ютерна спірографія, ультразвукографія органів черевної порожнини із еластографією зсувної хвилі, патогістологічне та гістохімічне дослідження тканини печінки та легень. Всі вище перелічені методи дослідження були обрані авторкою самостійно та опановані в процесі проведеної роботи. Для аналізу одержаних результатів використані адекватні поставленим завданням методи статистичної обробки.

Ольга Євгенівна Гринюк в ході виконання дисертаційної роботи продемонструвала необхідні навички самостійного, вдумливого науковця.

### ***6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження***

Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає в тому, що в роботі встановлені взаємозв'язки між морфо-функціональним станом печінки та легень, метаболічною ланкою гомеостазу, інтенсивністю процесів ПОЛ, нітрозитивним стресом, ендогенною інтоксикацією та протеолізом, фіброзом, гомеостазом адипоцитокінів адипонектину та лептину, ЦК-18, гідроген сульфідом, колагеном IV типу, розширено уявлення про клінічні особливості перебігу, патогенетичні чинники взаємообтяження НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ та ожирінням I ступеня.

Доповнено алгоритм діагностики та розроблено рекомендації щодо ведення хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ: поряд із традиційними клініко-біохімічними й інструментальними методами дослідження рекомендовано включити визначення показників оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолізу, визначення середньомолекулярних пептидів, вмісту в кров гідрогену сульфиду, колагену IV типу і

ЦК-18 як маркера апоптозу гепатоцитів, який дозволяє розрізнити стеатогепатит від стеатозу печінки, а також показників комп'ютерної спірографії.

Окремо, я хотів би зупинитися на запропонованій авторкою комплексній схемі лікування пацієнтів із НАСГ, бо наразі немає визначених терапевтичних підходів до лікування таких хворих. У чинних нині рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення печінки від 2016 року обговорюються кілька груп лікарських засобів, які потенційно могли б бути використані у таких пацієнтів. Серед них: піоглітазон, рекомендований лише у випадку поєднання НАСГ підтвердженого гістологічним дослідженням, а серед можливих побічних дій – збільшення маси тіла; вітамін Е у високих дозах рекомендований лише у випадку гістологічно підтвердженого стеатогепатиту і за даними кількох досліджень при тривалому використанні може збільшувати у таких хворих смертність від усіх причин, метформін – позитивно впливаючи на глікемічний профіль, не покращує гістологічну картину стеатогепатиту у таких хворих, обетихолева кислота – має певні фармакоеконімічні аспекти, які утруднюють її широке застосування тощо. Тому пошук та дослідження нових фармакотерапевтичних підходів до ведення таких пацієнтів є на часі.

З огляду на це, важливим та практично цінним є вивчення дисертанткою ефективності комплексної терапії НАСГ, ожиріння із ХОЗЛ із застосуванням антралю та полікозанолу, які усувають ознаки основних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, ліпідний дистрес-синдром, знижують ступінь інсулінорезистентності, оксидативного та нітрозитивного стресу, знижують активність реакцій протеолізу та ендотоксикозу, апоптозу гепатоцитів, ступеня стеатозу та індексу фіброзу печінки, зниженню ступеня пошкодження легень та ступеня бронхообструктивного синдрому.

## ***7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці***

Результати дисертаційного дослідження рекомендується надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес вищих медичних навчальних

закладів, зокрема, на кафедрах внутрішньої медицини та клінічної фармакології. Запропоновані алгоритм діагностики та методи корекції коморбідної патології рекомендую застосовувати в лікувально-профілактичних закладах у терапевтичних, гастроентерологічних, пульмонологічних відділеннях, ендокринологічних диспансерах, що з успіхом впроваджено в 11-ти із них.

На основі такого обширного та ґрунтовного огляду літератури, результатів дослідження, їх узагальнення та висновків рекомендую написати україномовну або ж англomовну монографію, яка б описала сучасний стан досліджень, методологічні підходи, варіанти терапевтичної корекції коморбідного перебігу НАСГ та ХОЗЛ.

#### ***8. Відсутність порушення академічної доброчесності в дисертаційній роботі***

У дисертаційній роботі та у наукових публікаціях із використанням результатів дослідження не виявлено ознак порушення академічної доброчесності. Дисертаційне дослідження Гринюк Ольги Євгенівни містить посилання на першоджерела цитованої інформації чи використаного фактажу, скриптів тощо. Виконано усі вимоги щодо прав на інтелектуальну власність. Надано повну інформацію щодо використаних методик і їх першоджерел. Оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 98 % за даними перевірки системою сервісу “AntiPlagiarism”.

#### ***9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам***

За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Ольги Євгенівни Гринюк «Клінічні та патогенетичні особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного

захворювання легень, шляхи корекції» 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».

**Офіційний рецензент:**

професор закладу вищої освіти

кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор



Василь ПРИСЯЖНЮК



*Л. Л. Л. Л.*