

ВІДГУК

офіційної опонентки **Півторак Катерини Володимирівни**, докторки медичних наук, професорки кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова про дисертацію здобувачки ступеня доктора філософії **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 спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.032, що створена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету №29/Д від 10.05.2022 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 9 від 28.04.2022 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».

Актуальність теми дисертації. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) - хронічне багатофакторне захворювання, що характеризується надмірним накопиченням жирних кислот у гепатоцитах через дисбаланс між їх поглинанням та вивільненням. Відомо, що НАЖХП є печінковим проявом метаболічного синдрому та асоціюється з низкою метаболічних порушень, таких як інсулінорезистентність, ожиріння, дисліпідемія, гіперглікемія та артеріальна гіпертензія.

Поширеність НАЖХП надзвичайно висока, у різних країнах світу вона коливається від 20% до 40%. Патологія проходить різні стадії: від простого стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу, цирозу та, у найважчих випадках, до гепатоцелюлярної карциноми і часто потребує трансплантації печінки.

Іншим надзвичайно поширеним захворюванням є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). За даними Всесвітньої

організації охорони здоров'я до 2030 року ХОЗЛ стане четвертою провідною причиною смерті в світі.

Синергія між обома захворюваннями може спричинити хронічний низькоінтенсивний запальний процес, що ймовірно, призведе до гірших наслідків для пацієнта.

НАСГ також бере участь в модулюванні ризику шести найпоширеніших та клінічно значущих супутніх захворювань ХОЗЛ: серйозних серцево-судинних подій, порушень серцевого ритму, метаболічного синдрому, синдрому обструктивного апное під час сну, остеопорозу та психодепресії. Сукупно ці системні супутні захворювання ХОЗЛ є основними модифікаторами як якості життя, так і зниження очікуваної його тривалості серед пацієнтів з ХОЗЛ, що підтверджує потенційну роль НАЖХП у клінічному перебігу ХОЗЛ.

Існує гіпотеза, що НАЖХП і ХОЗЛ – широко розповсюджені неінфекційні системні розлади, пов'язані зі способом життя та, в першу чергу, зосереджені в метаболічній та серцево-судинній сферах з аналогічним патогенетичним фоном та високою коморбідністю, яка є не випадковою, а патофізіологічно необхідною. Однак, даний механізм взаємозв'язку вивчений недостатньо.

Оскільки НАЖХП та НАСГ є незалежними факторами розвитку множинних супутніх захворювань, підвищення ризику смертності, їх слід включити до числа патологій, що підлягають дослідженню у пацієнтів з ХОЗЛ. На вирішення вказаних проблем націлене дисертаційне дослідження Ольги Євгенівни Гринюк, що говорить про його високу актуальність та своєчасність.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота, без сумніву, відіграє значну роль в розвитку науки і практики в діагностиці та лікуванні неалкогольного стеатогепатиту

і його коморбідних патологій. Окрім того, це завершена науково-дослідна праця, що виконана на сучасному науковому рівні. Науковий текст викладено логічно, коректно підібрані аргументи, доведені висновки, дібрані мовно-стилістичні засоби наукового стилю українською мовою.

Кожен з розділів власних досліджень підкріплений публікаціями в рецензованих журналах високого рівня. Опубліковано 48 наукових праць за темою дисертаційного дослідження, у тому числі 12 статей, з них: 2 статті опубліковані у виданнях, що індексуються у науково-метричній базі даних Scopus та 1 стаття у закордонному фаховому виданні держави–члена Європейського Союзу (Чехія), 9 статей – у періодичних наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 1 монографія, 29 тез опублікованих у збірниках матеріалів всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій, 2 патенти України на корисну модель та 4 раціоналізаторських пропозиції.

Результати дисертаційної роботи представлені та обговорені в межах наукової дискусії на 26 українських та міжнародних конференціях, симпозіумах, наукових школах, з'їздах. Науковий рівень дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає високим критеріям ступеня доктора філософії.

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

Наукова новизна дисертаційної роботи Гринюк Ольги Євгенівни не викликає сумнівів та підтверджується отриманими новими даними. Наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження особливостей клінічного перебігу, морфофункціональних змін печінки та бронхолегеневого апарату, інтенсивності ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозитивного стресу, розладів ліпідного та вуглеводного обміну у взаємозв'язку з показниками інтенсивності апоптозу та

фіброзування печінки та їх регуляції гідрогену сульфідом при НАСГ за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ сприяло новому вирішенню актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищенню ефективності їх лікування за допомогою препаратів антралю та полікозанолу.

Вперше, на підставі проведеного патогістологічного та гістохімічного дослідження тканини печінки при коморбідності ХОЗЛ, НАСГ та ожирінні, встановлено вищий відсоток гепатоцитів у стані стеатозу, вищу частку гепатоцитів у стані жирового некрозу, онкозу, ліпофусцинозу, що свідчить про істотні дисметаболичні розлади та активність запального процесу в гепатоцитах, а також вищий ступінь фіброзування печінки (зростання об'єму сполучної тканини, питомого об'єму колагенових волокон, оптичної густини забарвлення колагенових волокон). Доведено, що коморбідні НАСГ та ожиріння сприяли вищому ступеню активації фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ (зростання питомого об'єму сполучної тканини в легенях), зростанню кількості й діаметру ліпоцитів у легенях у порівнянні ізольованим ХОЗЛ. Вперше встановлено, що при НАСГ із ожирінням характерне статистично значуще зростання оптичної густини колагенових волокон в тканині легень у порівнянні з показником у здорових осіб.

Структура друкованих робіт містить аналіз та висновки за темою дослідження, викладення основного матеріалу представлене з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів, вказані перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

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

Дисертаційна робота Гринюк О.Є. виконана на сучасному науковому рівні та базується на обстеженні 160 хворих. Сформовані авторкою групи спостережень відповідають вимогам репрезентативності та відтворюваності. Сучасні методи, що були використані в дослідженні, дозволили в повному обсязі вирішити мету та завдання роботи, які

сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень та висновках. Дослідження проведені на високому рівні, їх результати обґрунтовані, інформативність та достовірність статистично доведена. Висновки логічно відображають встановлені авторкою закономірності.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і практичних рекомендацій дисертаційної роботи ґрунтується на достатньому обсязі первинних джерел інформації та матеріалів власних досліджень, сучасній статистичній обробці власних даних, оприлюднених у наукових публікаціях.

Виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Гринюк О.Є. продемонструвала навички вільного оволодіння методологією наукової діяльності, адже самостійно склала план та робочу програму дослідження з доббором методів; провела літературний та патентно-інформаційний пошук; підбір матеріалу для морфологічних досліджень, підбір контингенту хворих та їх поділ на групи дослідження, виконала всі етапи аналітичної обробки матеріалу, узагальнила отримані результати, вела первинну документацію. Здобувачкою власноруч створена комп'ютерна база даних, проведений їх статистичний аналіз, на підставі якого підготовлені до друку всі наукові публікації, написані розділи та сформульовані основні наукові положення дисертаційної роботи, які виносяться на захист. У друкованих у співавторстві публікаціях участь дисертантки є визначальною, їй належать матеріали і висновки.

Спільно з науковим керівником сформульовано ідею роботи, визначено тему та поставлено наукові завдання. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником, забезпечено впровадження результатів роботи в практику наукових досліджень і навчальний процес, що засвідчують відповідні (26) акти впровадження.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення роботи полягає в тому, що авторка розширила патогенетичну концепцію взаємообтяження НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ, встановила механізми їх асоціації, клініко-функціональні, структурно-патоморфологічні зміни у тканинах печінки та легень, роль ендогенної інтоксикації, запалення, оксидативного та нітрозитивного стресу, ліпідного дистрес-синдрому, порушень вуглеводного обміну, апоптозу та фіброзування печінки, їх регуляцію гідроген сульфідом, удосконалила методи ранньої діагностики, підвищила ефективність терапії та запропонувала методи корекції НАСГ при коморбідності з ожирінням і ХОЗЛ.

Дисертанткою доведено ефективність антралю та полікозанолу на клінічний перебіг НАСГ та ХОЗЛ, функцію зовнішнього дихання, порушення ліпідного та вуглеводного спектру крові, адипоцитокінові розлади, вплив на систему вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, протеолізу та ендотоксикозу, системного запального процесу й інтенсивність фіброзувальних реакцій. Дослідження клінічного перебігу та ймовірних ланок патогенезу НАСГ на тлі ожиріння вказують на те, що в лікуванні цих хворих справді слід застосовувати препарати протизапальної, антиоксидантної дії зі здатністю позитивно впливати на процеси обміну жирів і вуглеводів, нормалізувати білоксинтезуючу та дезінтоксикаційну функції печінки. Тобто застосування антралю та полікозанолу в лікуванні коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ відіграє велику практичну значимість у системі охорони здоров'я, адже до цього часу не запропоновано методів корекції даної коморбідності.

Актуальність дисертаційної роботи підтверджена 2 патентами на корисну модель, 18 актами впровадження в практичну діяльність лікувальних закладів та 8 актами впровадження в науково-педагогічний

процес медичних закладів вищої освіти Чернівецької, Івано-Франківської, Тернопільської, Хмельницької, Полтавської та Харківської областей.

Використання дисертаційної роботи в практиці є впровадження результатів в практичну діяльність терапевтичного, гастроентерологічного відділень ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», терапевтичних відділень КНП «Городенківська ЦРЛ», КНП «Вижницька районна лікарня», КНП «Тлумацька ЦРЛ», КНП «Косівська ЦРЛ», КНП «Новоселицька ЦРЛ», КНП «Тернопільська міська лікарня №2», КНП «Підволочиська ЦРЛ», КНП «5-а міська лікарня Полтавської міської ради», Красилівський медичний центр «АГАПТ», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»; в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини №2, кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики сімейної медицини, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії, кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету.

26 актів впровадження представлені в дисертаційній роботі.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертаційна робота викладена літературною українською мовою на 326 сторінках, ілюстрована 45 таблицями, 28 рисунками і складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, клінічної характеристики обстежених осіб та основних методів дослідження, чотирьох розділів

власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та 4 додатків.

В *анотації* стисло викладені українською та англійською мовою значущі результати роботи. *Вступ* присвячений розкриттю актуальності вибраного наукового напрямку та обґрунтовує доцільність проведення даного дослідження.

Розділ «Огляд літератури», викладений на 35 сторінках, складається з чотирьох підрозділів. Авторкою опрацьовано та детально проаналізовано джерела вітчизняної і зарубіжної наукової літератури, що дозволило дати характеристику сучасного стану вивчення проблематики коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ.

Відбір літературних джерел, їх критичний аналіз засвідчує професійний рівень та наукову підготовку дисертантки, яка володіє сучасною інформацією стосовно висвітлених у огляді питань. Особливе місце в огляді літератури займають дані, що характеризують відомі метаболічні порушення відповідно до патогенезу зазначених патологій, передумови та критерії їх прогресування за коморбідних станів. Наприкінці кожного підрозділу зроблені узагальнення, хоча і не виділені із загального тексту, що дозволяє краще зрозуміти нез'ясовані та маловивчені аспекти цієї проблеми та необхідність проведення даного дослідження. Огляд літератури легко сприймається, адже написаний літературною українською мовою.

У *розділі 2* наведено дизайн дослідження, детальну клінічну та лабораторно-інструментальну характеристику обстежених осіб, чітко окреслено критерії виключення, з урахуванням яких проводився відбір пацієнтів. Формулювання діагнозів проведено відповідно до сучасних національних та міжнародних класифікацій. Засвідчена відповідність дослідження нормам біоетики та вимогам належної клінічної практики. Описані сучасні методи дослідження, які були використані здобувачкою.

У *розділі 3* проведений аналіз клінічних особливостей коморбідного

перебігу НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ. Аналізуючи отримані дані встановлено, що у хворих на НАСГ при коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ спостерігається вища частота провідних клінічних синдромів НАСГ: астено-вегетативного, диспепсичного, абдомінального дискомфорту, холестазу, портальної гіпертензії. Поєднаний перебіг НАСГ та ХОЗЛ характеризується переважанням синдромів цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального, печінково-клітинної недостатності, частота та інтенсивність яких зростала у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ. Дослідження показали, що найбільш інтенсивне вірогідне зниження показників функції зовнішнього дихання відмічалось у хворих на НАСГ та ХОЗЛ у порівнянні з ізольованим ХОЗЛ, які поглиблювалися залежно від ступеня важкості ХОЗЛ.

Безперечне практичне значення має *розділ 4*, який присвячений встановленню метаболічних та адипоцитокінових порушень, оцінці обміну компонентів сполучної тканини, протеолізу та їх взаємозв'язок із маркерами оксидативного стресу, фіброзу печінки, як передумови прогресування НАСГ у хворих на ожиріння залежно від коморбідності з ХОЗЛ. В розділі вказано особливості глікемічного та ліпідного профілю крові, їх гормональну регуляцію залежно від наявної коморбідності у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ та ХОЗЛ. Встановлено, що за умов поєданого перебігу даних захворювань спостерігається поглиблення оксидативного та нітрозитивного стресу, індукція ними апоптозу гепатоцитів, гальмування окремих чинників антиоксидативного захисту, зростає інтенсивність плазмового протеолізу та ендогенної інтоксикації, зростає ступінь важкості бронхообструктивного синдрому, порушення обміну компонентів сполучної тканини та її регуляції гідроген сульфідом порівняно з ізольованою патологією.

Розділ 5 присвячений вивченню окремих патоморфологічних особливостей тканин печінки та легень, їх ліпідного переродження та поглиблення фіброзувальних реакцій у хворих за коморбідності НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ. Встановлено, що у хворих на НАСГ та ХОЗЛ зростає

відсоток стеатозу гепатоцитів, онкозу та ліпофусцинозу, а також фіброзу в печінці та легенях.

У 6 розділі на підставі встановлених факторів ризику та патогенетичних механізмів взаємообтяження встановлено клінічну ефективність застосування антралю та полікозанолу у хворих на НАСГ, ожиріння при поєднаному перебігу з ХОЗЛ. Детально описано вплив запропонованої схеми лікування на динаміку клінічних та біохімічних проявів НАСГ та ХОЗЛ, гіперглікемії, дисліпідемії, стан оксидантно-антиоксидантної системи, стан системи плазмового протеолізу та сполучнотканинних компонентів.

Кожен з розділів власних досліджень закінчується формуванням резюме, які додатково підкреслюють важливість отриманих результатів.

Розділ „Аналіз і узагальнення результатів дослідження” присвячений обговоренню основних підсумків роботи, написаний кваліфіковано та аргументовано. Аналіз отриманих результатів проведено з глибоким знанням та розумінням піднятих та розв’язаних у дисертаційній роботі питань. Отримані результати дослідження авторка роботи порівнює з даними інших дослідників, наводить важливі дискусійні питання та аргументовано вирішує їх. Даний розділ написаний грамотно у вигляді наукової дискусії з належним та високим рівнем науково-інформаційного супроводу. При цьому здобувачка використовує достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури.

Дев’ять висновків повністю відповідають поставленим меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану авторкою у результаті проведених досліджень та опрацювання і аналізу отриманих даних.

Три рекомендації щодо науково-практичного використання отриманих результатів підкреслюють не тільки теоретичне, але й прикладне практичне значення проведеного дослідження і є цікавими та інформативними як для практичних лікарів-терапевтів так і для лікарів загальної практики.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати наукового дослідження мають практичне значення для лікарів зі спеціальностей: внутрішні хвороби, гастроентерологія, пульмонологія, загальна практика - сімейна медицина. Практичні рекомендації дисертаційної роботи можуть бути використані в науково-педагогічній діяльності кафедр медичних навчальних закладів, у лікувально-профілактичних закладах, при плануванні досліджень по даному напрямку.

Отримані авторкою нові дані, що стосуються особливостей коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння, хронічного обструктивного захворювання легень та шляхів їх корекції, мають поповнити джерела навчальної літератури (підручники, атласи, навчально-методичні посібники).

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зауважень принципового характеру щодо представленої дисертації немає

У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки.

У контексті наукової дискусії до автора є наступні запитання:

1. Що на Вашу думку більше впливало на перебіг досліджувальної коморбідності: НАСГ на ХОЗЛ чи навпаки?
2. Який показник свідчив про активацію нітрозитивного стресу?
3. Які діагностичні тести Ви використовували для встановлення стеатозу гепатоцитів?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Слід відзначити високу унікальність (98%) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі. Так при перевірці дисертації на наявність за результатами відповідного аналізу «Antiplagiarism» - звіту перевірки роботи на наявність ознак академічного плагіату, встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами, назвами вузів.

Виходячи із вищевикладеного, дисертантка є ерудованим грамотним науковцем, який в своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Гринюк Ольги Євгенівни на тему: «Клінічні та патогенетичні особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень, шляхи корекції», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну наукову задачу, яка має істотне значення для внутрішньої медицини – на підставі визначення факторів ризику прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень, клінічної оцінки їх компонентів та вивчення асоційованих механізмів патогенетичних зрушень, дозволяють удосконалити методи ранньої діагностики, підвищити ефективність лікування.

Дисертаційна робота за методичним рівнем, актуальністю теми, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки України №40 від 12.01.17 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та положенню Постанови 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», а її авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційна опонентка:

**професорка кафедри клінічної фармації
та клінічної фармакології**

**Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова,
докторка медичних наук, доцентка**



Катерина ПІВТОРАК



Підпис Півторак К
завіряю
от.м.ес відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
КК Пирогова
« 06 » 06 2022 р.