

## РЕЦЕНЗІЯ

**доктора медичних наук, професора СИДОРЧУК Лариси Петрівни,**  
завідувача кафедри сімейної медицини

Буковинського державного медичного університету,

**на дисертацію** аспіранта кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб  
**СОБКО Діани Ігорівни** "Клініко-гемодинамічні, метаболічні, хронобіологічні аспекти та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз: медикаментозна корекція", подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.044 Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина"

### **1. Актуальність теми дисертаційної роботи**

Захворювання кістково-м'язової сфери та серцево-судинної системи є одними з найбільш поширених у всьому світі. Медико-соціальна значущість недуг опорно-рухового апарату визначається не тільки поширеністю, але і первинно хронічним перебігом, невідступним прогресуванням, зростанням показників первинної захворюваності та інвалідності, значними прямими і непрямими економічними втратами, а також зниженням якості життя і скороченням його тривалості. За даними Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology - ACR) 2019 року деформуючий остеоартрит (ДОА) вважається найбільш поширеною формою артриту, яка вражає приблизно 302 мільйони людей у всьому світі, і є основною причиною інвалідності у літніх людей. Його перебіг майже у 90% випадків ускладнюється супутньою серцево-судинною патологією, серед яких найчастішою є артеріальна гіпертензія (АГ). Саме за такої коморбідності смертність хворих на ДОА зростає майже на 55%. А її основною причиною стають ускладнення з боку серцево-судинної системи. Тому профілактування фатальних ускладнень, покращання якості життя

пацієнтів та їх прогнозу за коморбідного перебігу АГ і ДОА, попередження прогресування ураження органів-мішеней за АГ та подальшої дегенерації суглобового хряща за ДОА на підставі вивчення хитросплетінь і спільних ланок патогенезу обох захворювань є надзвичайно актуальним завданням сучасної медицини.

Окрім того, на сьогодні не розроблено узагальнених рекомендацій ведення хворих на АГ та ДОА із застосуванням "безпечних" препаратів. Оскільки більшість нестероїдних протизапальних засобів, які ми використовуємо для лікування хворих на ДОА, в силу своїх фармакологічних особливостей впливу на ланку простагліцину, можуть підвищувати артеріальний тиск (АТ), погіршуючи перебіг власне АГ. Хоча затверджені Настанови, Протоколи і Рекомендації європейських та американських профільних товариств діагностики та лікування кожної нозології окремо наявні. І це породжує певну дилему в корекції виявлених порушень, додаючи наукової і практичної значущості, актуальності та новизни рецензованій роботі.

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

Дисертація виконана на високому науковому рівні, є авторською оригінальною працею, валідованою сучасними інформативними методами дослідження із достатньою статистикою та глибоким аналізом отриманих результатів.

Основні положення, висновки та рекомендації у дисертації науково обґрунтовані і базуються на достатньому клінічному матеріалі (130 осіб, серед яких 120 хворих на АГ і/чи ДОА та 10 практично здорових контрольної групи). Статистично опрацьований масив даних наведений в таблицях (18) і рисунках (35) та повністю інтерпретований здобувачем.

Обсяг проведеного дослідження, ретельний патентно-інформаційний пошук, фундаментальний аналіз сучасних вітчизняних та іноземних джерел літератури (306 найменувань, з яких 148 кирилицею, 158 - латиницею), а також отриманих результатів дозволили сформувані обґрунтовані висновки і практичні рекомендації.

Наукові положення дисертації відображені в наукових працях здобувачки. За матеріалами дослідження опубліковано 12 наукових робіт, з яких 3 статті у наукових фахових виданнях України; одна стаття – у періодичному науковому виданні, проіндексованому в базі даних Scopus; одна стаття – у науковому виданні держави-члена Європейського Союзу (Польща); 7 тез наукових доповідей – у матеріалах конференцій у тч з міжнародною участю.

Науковий рівень представленої на рецензування дисертації та підтверджуючих її публікацій відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

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

Наукова новизна результатів проведених здобувачем досліджень не викликає сумнівів і полягає в наступному:

- вперше автором запропоновано покращити ранню діагностику тяжчого перебігу АГ за коморбідного ДОА шляхом оцінки клінічної симптоматики, ліпідного обміну, хронобіологічних аспектів гемодинаміки, структурних змін міокарда і додаткового визначати рівень мелатоніну та греліну крові, таким чином створивши патогенетичне підґрунтя оптимізації медикаментозної терапії;
- вперше на підставі комплексного аналізу клінічно-лабораторних показників здобувачем удосконалено лікувальну схему шляхом персоналізованого додаткового призначення до протокового лікування препарату мелатонін;
- доповнено наукові дані про спільні патогенетичні ланки розвитку і взаємообтяження клінічного перебігу ДОА на тлі АГ і навпаки, з урахуванням первинності захворювання;
- вперше дисертанткою встановлено кореляції рівнів греліну та мелатоніну з показниками добового профілю артеріального тиску, ліпідної панелі;

- подальшого розвитку набула теорія метаболічних розладів за коморбідності АГ і ДООА у тч до та після лікування із додатковим призначенням мелатоніну;
- вперше досліджено вплив мелатоніну на показники якості життя (фізичне і соціальне функціонування, інтенсивність больового синдрому, психологічні аспекти, життєву активність, загальний стан здоров'я, тощо) за поєднаного перебігу АГ і ДООА та доведено його ефективність.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації сформульовані в дисертації повною мірою відображені в опублікованих працях. Матеріали дисертаційної роботи пройшли широку апробацію на наукових форумах вітчизняного та міжнародного рівнів.

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

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, повністю відповідають поставленій меті та окресленим завданням роботи.

Ретельно продуманий і чітко побудований дизайн проспективного дослідження базується на сучасних верифікованих, відтворюваних методах дослідження (загальноклінічних, біохімічних, антропометричних, імуноферментних) і комплексного обстеження 120 хворих та 10 практично здорових осіб, а також динамічному спостереженні за хворими до та після лікування. Поділ пацієнтів на групи спостереження до лікування (60 хворих на АГ та ДООА, 30 – хворих на АГ, 30 хворих на ДООА) та після (із призначенням додатково до комплексного лікування мелатоніна за коморбідного перебігу та без нього), наступним порівняльним аналізом, забезпечив дослідженню статус відкритого, рандомізованого, контрольованого, повздовжнього, когортного із можливістю відслідкувати ефективність запропонованої терапевтичної тактики.

Отримані результати є об'єктивними, підтверджені методами варіаційної статистики, із коректним тлумаченням фактичних даних, належним ілюстративним супроводом (18 таблиць і 35 рисунків), що дає підстави стверджувати, що наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, є достатньо обґрунтованими та вірогідними.

Необхідно зауважити, що виконане дослідження схвалене Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету на етапі планування та завершення.

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

Поставлені в дисертації наукові завдання реалізовані здобувачкою на високому науково-методичному рівні повністю, з опануванням методології наукової діяльності і зазначенням ступеня самостійності виконання роботи: дисертантка самостійно поставила мету і завдання дослідження, обрала методи для їх втілення, здійснила інформаційно-патентний пошук, проаналізувала наукову літературу, сформувала базу дослідження. Провела комплексне клінічне обстеження хворих на АГ і ДОО та практично здорових, брала безпосередню участь в інструментально-лабораторних дослідженнях та лікуванні хворих. Статистично опрацювала, проаналізувала, узагальнила і оформила отримані дані у вигляді дисертації та опублікувала результати самостійно, чи за співавторства, де її творчий доробок є основним.

Зазначене вище засвідчує, що здобувачка набула необхідних теоретичних знань, умінь, навичок, загальних і спеціальних (фахових) компетентностей самостійного дослідника, необхідних для доктора філософії і визначених стандартом вищої освіти третього (освітньо-наукового) рівня за спеціальністю 222 – "Медицина".

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

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у суттєвому доповненні наукових даних про клінічний перебіг коморбідної патології ДОО за АГ,

якість життя, хронобіологічні особливості циркадних ритмів АТ, зміни структури міокарда і дисметаблічні розлади та зв'язок аналізованих даних із концентрацією мелатоніну і греліну в сироватці крові.

Практичне значення полягає у тому, що дисертанткою вперше доведена ефективність використання мелатоніну в дозі 3 мг на добу впродовж 1 місяця на додаток до схеми комплексного основного лікування хворих на поєднані АГ і ДОА. Встановлено, що його застосування має позитивний вплив і на перебіг цих захворювань, і на якість життя пацієнтів.

Також, автором вперше запропоновано удосконалити алгоритм ранньої діагностики тяжчого перебігу АГ за коморбідного ДОА шляхом додаткового (до базових клінічно-діагностичних і лабораторних показників) визначення рівня мелатоніну та греліну крові, з метою оптимізації та персоніфікації медикаментозної терапії.

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

Результати проведеного дослідження значно поглиблюють знання щодо особливостей перебігу АГ при поєднанні з ДОА, що розширює можливості їх використання і провадження.

Результати дисертаційного дослідження вже впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України: КНП "Центральна міська клінічна лікарня" Чернівецької міської ради, ОКНП "Чернівецька обласна клінічна лікарня", КНП "Глибоцька ЦРЛ" Глибоцької районної ради, ОКНП "Чернівецька лікарня швидкої допомоги", КНП "Герцаївська міська лікарня" Герцаївської міської ради, КНП "Чортківська центральна міська лікарня" Чортківської міської ради, КНП "Гощанська багатопрофільна лікарня" Гощанської селищної ради, КНП "Здолбунівська центральна міська лікарня" Здолбунівської міської ради.

Основні положення дисертації використовуються також у навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами упроваджень.

Результати дисертаційного дослідження рекомендується і надалі впроваджувати в науковий і навчальний процес ЗВО медичного профілю, а також у практичну охорону здоров'я надання первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги.

За результатами дисертаційного дослідження рекомендується опублікувати монографію адресовану студентам старших курсів медичних спеціальностей, лікарям-інтернам, практичним лікарям загальної практики – сімейної медицини, терапевтам, кардіологам, ревматологам.

## **8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому**

Дисертаційна робота викладена літературною українською мовою на 177 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (306 загалом, з них 148 – кирилицею, 158 – латиницею), 12 додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями та 35 рисунками.

Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. "Про затвердження Вимог до оформлення дисертації" зі змінами внесеними згідно Наказу МОН України №59 від 31.05.2019 року.

У вступі представлено актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами НДР, мету дослідження і завдання, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача. Наведено дані про структуру та обсяг дисертації та публікації автора.

У першому розділі опрацьовано та детально проаналізовано літературні дані щодо епідеміології, патогенезу, патогенетичних передумов та перебігу

АГ, ДОА та їх поєднання, окремі спільні механізми їх взаємообтяження. Наводяться особливості діагностичного пошуку та сучасні терапевтичні підходи.

У розділі 2 чітко наведено дизайн дослідження, надано детальну клінічну та лабораторно-інструментальну характеристику обстежених осіб, określено критерії виключення, з урахуванням яких проводився відбір пацієнтів. Засвідчена відповідність дослідження нормам біоетики та вимогам належної клінічної практики. Описано сучасні методи дослідження, які були використані здобувачкою (загальноклінічні, біохімічні, імуноферментні (для визначення мелатоніну і греліну крові), інструментальні (ДМАТ, ЕхоКГ), антропометричні, опитувальник якості життя SF-36; медико-статистичний). Відповідно до мети і завдань роботи, здобувачка виконала комплексне клінічно-інструментальне та лабораторне обстеження 120 пацієнтів різного віку, хворих на АГ та/чи ДОА: 60 осіб мали поєднану патологію АГ та ДОА, яких після лікування розподілили навпіл на дві групи (по 30 осіб), одна з яких впродовж місяця приймала на додаток до основного лікування, мелатонін у складі препарату «Віта-мелатонін» (Україна, АТ «Київський вітамінний завод») по 1 таблетці (3 мг) 1 раз на добу за 30 хв до сну; III і IV групи (по 30 осіб) склали пацієнти з ізольованою патологією – АГ, чи ДОА. До контрольної групи увійшло 10 практично здорових людей.

У розділі 3 здобувачка наводить результати власних досліджень: особливості клінічної симптоматики, добового ритму артеріального тиску та гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартритом; зміни ліпідограми; концентрацій мелатоніну та греліну сироватки крові, а також особливості якості життя за поєднаної патології.

Розділ 4 є логічним продовженням попереднього, в якому авторка наводить результати комплексного лікування хворих за поєднання артеріальної гіпертензії і ДОА із включенням препарату мелатоніну за зазначеними вище показниками.

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



"Аналіз і узагальнення результатів дослідження" присвячений обговоренню основних підсумків роботи, написаний зі 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 у вигляді наукової дискусії з належним рівнем науково-інформаційного супроводу. При цьому здобувачка використовує достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури.

Отримані у дослідженні дані та аналітично опрацьований матеріал, дисертантка узагальнює у вигляді *5-ти Висновків*, які повністю відповідають поставленим меті та завданням.

*Три рекомендації* науково-практичного використання отриманих результатів підкреслюють як теоретичне, але й прикладне практичне значення виконаного дослідження: є інформативними, реальними та чіткими для виконання в практичній охороні.

Роботу фіналізують *12 додатків*, які містять список публікацій здобувачки за темою дисертації, із вказанням особистого внеску, відомості про апробацію результатів дисертації; також наведено скани актів упровадження результатів дослідження.

## **9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

За результатами перевірки комісією Буковинського державного медичного університету тексту дисертації Собко Діани Ігорівни "Клініко-гемодинамічні, метаболічні, хронобіологічні аспекти та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз: медикаментозна корекція" за допомогою сертифікованої комп'ютерної програми "AntiPlagiarism" було встановлено високу унікальність (оригінальність) текстових даних *понад дев'яносто відсотків*, що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому не виявлено академічного

плагіату, чи самоплагіату. Також при перевірці дисертації не встановлено фабрикації та фальсифікації даних, чи будь-яких інших порушень академічної доброчесності.

#### **10. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача**

Робота написана орфографічно грамотно, державною мовою, з дотриманням наукового стилю, за структурою і оформленням відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти та науки України №40 від 12.01.17 року "Про затвердження вимог до оформлення дисертації" зі змінами та доповненнями.

Під час аналізу змісту роботи та вивчення матеріалів дисертації у порядку наукової дискусії з'явилися непринципові зауваження технічного характеру: зустрічаються окремі нечіткі формулювання та поодинокі двозначні трактування. Слід підкреслити, що наведені зауваження не носять принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації і не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення та висновки авторки не підлягають сумніву.

Після аналізу дисертаційної роботи залишилися деякі дискусійні питання на які хотілося б отримати відповіді:

1. На Вашу думку, які патогенетичні ланки є спільними у розвитку та за обтяженого перебігу АГ і ДОА?
2. 2.1. На Вашу думку, чи порушення гомеостазу мелатоніну і греліну у Вашому дослідженні впливає вагомо на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та метаболічні розлади, погіршуючи таким чином перебіг не тільки АГ, але і ДОА, відповідно?  
2.2. Якщо так, то які механізми залучено, на Вашу думку?
3. З урахуванням відповіді на попереднє питання, чи зможе призначення мелатоніну додатково до базового лікування вплинути/визначати серцево-судинний прогноз Вашого коморбідного пацієнта і яким чином?

**11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам  
Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 "ПОРЯДКУ  
присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової  
спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про  
присудження ступеня доктора філософії"**

Дисертаційна робота Собко Діани Ігорівни, на тему "Клініко-гемодинамічні, метаболічні, хронобіологічні аспекти та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз: медикаментозна корекція" подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я", за спеціальністю 222 "Медицина", є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, на високому методичному рівні, має суттєву наукову новизну, теоретичне та практичне значення, широко оприлюднена в публікаціях та попередньо апробована на форумах із дотриманням академічної доброчесності і повною мірою відповідає вимогам пункту 6 "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, а сама здобувачка Собко Діана Ігорівна за рівнем теоретичних знань, умінь, навичок та компетентностей самостійного дослідника повністю заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина".

**Офіційний рецензент:**

завідувач кафедри сімейної медицини

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Лариса СИДОРЧУК

Дата: 11.10.2022

