

## ВІДГУК

офіційної опонентки **Сміян Світлани Іванівни**, докторки медичних наук, професорки, завідувачки кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського на дисертацію здобувачки ступеня доктора філософії **Собко Діани Ігорівни** на тему «Клініко-гемодинамічні, метаболічні, хронобіологічні аспекти та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз: медикаментозна корекція», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.044, що створена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету № 81/Д від 07.09.2022 на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 1 від 30.08.2022 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 дисертаційного дослідження**

Остеоартрит (ОА) і артеріальна гіпертензія (АГ) є поширеними, дороговартісними для суспільства та виснажливими захворюваннями, які трапляються у великій кількості людей у всьому світі. ОА – це захворювання, яке включає не лише деградацію суглобового хряща, але й порушення субхондральної кістки, синовіт і т. ін., що є основною причиною хронічного болю, функціональної недієздатності та низької якості життя у людей здебільшого похилого віку. Відомо, що пацієнти з ОА мають вищий ризик серцево-судинних подій і смертності від усіх причин, ніж пацієнти без ОА.

Вагомий внесок у розвиток коморбідності при ОА належить використанню звичайних анальгетиків, таких як НПЗП, опіоїди та парацетамол. Серед 61 супутнього захворювання (Swain S і співавт., 2022) АГ є ключовим модифікованим фактором ризику серцево-судинних подій при ОА. Тому в сучасній медицині зростає інтерес до взаємозв'язку між АГ та ОА. Згідно з даними Osteoarthritis Initiative, високий систолічний артеріальний тиск (САТ) був пов'язаний із випадками рентгенологічного ОА колінних суглобів, однак такий зв'язок зменшився після коригування індексу маси тіла. У січні 2022 року

був опублікований огляд літератури (Lo K і співавтори), де концептуально показано, що АГ збільшує ймовірність ОА колінного суглоба на 62%, кисті – лише на 19%. Значне збільшення ОА, пов'язаного з АГ, у несучому суглобі на відміну від неопорного суглоба (кисті) свідчить про взаємодію між місцевою механікою та системною судинною патологією у патогенезі ОА. Поряд із тим артеріальна гіпертензія сприяла підвищенню ймовірності ОА колінного суглоба на рентгенограмі на 89%, але лише на 39% для симптоматичного ОА колінного суглоба. Ці дані вказують на тісний зв'язок між гіпертензією та структурними пошкодженнями ОА колінного суглоба, а не лише хронічним болем у суглобах. У цьому огляді також спробували розглянути змішані фактори в обсерваційних дослідженнях зв'язків між АГ та ОА, такими як ІМТ, які показали, що після коригування ІМТ сила зв'язку між гіпертензією та рентгенографічним ОА колінного суглоба впала з 3,06 до 1,42, але залишалася статистично значущою. Окрім ІМТ, автори продемонстрували, що стать може вплинути на взаємозв'язок між високим АТ і рентгенологічним ОА колінного суглоба, оскільки показали, що рентгенологічний ОА колінного суглоба, пов'язаний з АГ, частіше виникав у жінок (127% підвищення шансів у жінок проти 45% у чоловіків). Дані МРТ-дослідження стали результатом гіпотези про судинну етіологію ОА та висновку, що підвищений АТ, швидше за все, є наслідком, а радше причиною симптоматичного ОА колінного суглоба. Також є цікаві дані, які констатують той факт, що використання трьох або більше гіпотензивних препаратів асоціювалося з меншим ризиком рентгенологічного ОА колінного суглоба. Важливо, що на сьогодні залишається не підтвердженим причинно-наслідковий зв'язок між АГ та ОА колінного суглоба, оскільки більшість проведених досліджень мали перехресний характер.

Відповідно до Глобальних практичних рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії 2020 року, поширеними супутніми захворюваннями та ускладненнями гіпертонії є серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок, хронічна обструктивна хвороба легень, синдром набутого імунodefіциту, діабет, дисліпідемія, метаболічний синдром та психіатричні захворювання. Незважаючи на численні дослідження, які продемонстрували

значний зв'язок між артеріальною гіпертензією та ОА, досі ОА не вважається супутнім захворюванням для АГ.

Підсумовуючи, актуальність поєднання АГ і ОА демонструє незалежний від ІМТ зв'язок між АГ та структурними змінами ОА з потенційними статевими варіаціями. Але цей висновок вимагає подальших досліджень основного генетичного, гормонального й екологічного механізму за допомогою широкомасштабних проспективних когорт і лабораторних досліджень.

Нещодавно було встановлено, що спільними неспецифічними патогенетичними ланками зазначених коморбідних захворювань є: оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, нітрозитивний стрес та імунна дисфункція.

У зв'язку з цим актуальність дисертаційної роботи Собко Діани Ігорівни, яка присвячена удосконаленню діагностики та оптимізації лікувальної тактики поєднаних АГ й ОА, не викликає сумнівів.

#### **Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача**

Дисертаційне дослідження є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету «Клініко-патогенетичне обґрунтування способів лікування хворих на артеріальну гіпертензію, дифузні ураження печінки невірусного походження та хронічні дерматози з урахуванням стану ендокринної, імунної систем, кишкового біоценозу та метаболічних процесів» (№ держреєстрації 0115U002763) (2014 – 2019 рр.) та «Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами» (№ держреєстрації 0120U101550) (2020 – 2024 рр.). Дисертантка є співвиконавцем обох тем.

Дисертація Собко Д. І. є завершеною науковою працею, яка виконана на високому науковому рівні та базується на достатній кількості клінічних спостережень, застосуванні сучасних статистичних методів, проведеному

інформаційно-патентному пошуку й аналізі 309 українських і міжнародних видань, що є необхідною умовою реалізації поставлених мети та завдань дослідження. Авторка опублікувала 12 наукових працях, з яких: 3 статті – у наукових фахових виданнях України; 1 статтю – у періодичному науковому виданні, проіндексованому в базах даних Scopus; 1 статтю – у науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу; 7 тез наукових доповідей – у матеріалах конференцій. Усі опубліковані наукові праці висвітлюють основні результати власних досліджень, завершуються висновками, які повністю відображають їх завдання.

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

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в отриманні цінних доповнень і вперше встановлених даних, пов'язаних з клініко-патогенетичними особливостями поєднаних АГ й ОА. Так, доповнено наукові дані про зміни АТ (за допомогою методу добового моніторування) результатами детального вивчення його циркадності у хворих на ці коморбідні захворювання.

Уперше досліджено зв'язок між перебігом поєднаних АГ й ОА на підставі вивчення можливих спільних механізмів патогенезу і ролі греліну, мелатоніну, показників ліпідного спектра крові у хворих на ці недуги та з врахуванням показника їх ІМТ.

Уперше встановлена зворотня залежність САТ від рівня греліну й мелатоніну.

Уперше з'ясовано ефективність додавання синтетичного аналога мелатоніну до базисного лікування хворих при поєднанні АГ й ОА та доведено його позитивний вплив на прояви дисліпідемії, артралгії (як важливої складової покращення якості життя (ЯЖ)), а також підвищення рівня греліну натще в крові та нормалізація показників АТ.

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

Обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і результатів дисертаційної роботи Собко Д. І. підтверджується чітким формулюванням мети й окресленням завдань для її досягнення, визначенням та обґрунтуванням методів дослідження, а також розробленою його структурно-логічною схемою. Варто відзначити достатній обсяг проаналізованих й узагальнених світових результатів досліджень щодо особливостей перебігу АГ й ОА, використання чітко спланованого комплексного методичного підходу до проведення дослідження, у ході якого 120 пацієнтів було розподілено на 4 групи залежно від наявності АГ та / чи ОА з різним ІМТ з урахуванням критеріїв включення та виключення й підписаної інформаційної згоди. Обсяг здійсненої клінічної роботи, послідовне й логічне викладення матеріалу, що повністю підтверджено ілюстративним і цифровим матеріалом, засвідчили достовірність і значущість проведених досліджень.

Авторкою проведено детальний статистичний аналіз даних, застосовані сучасні методи варіаційної статистики, ліцензовані комп'ютерні програми, здійснено узагальнення результатів дослідження.

Виконаний обсяг досліджень, їх характер дають підставу стверджувати, що подані до захисту наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та достовірними.

У роботі немає ознак академічного плагіату, самоплагіату та фальсифікації.

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

Оцінюючи рівень виконання поставленого завдання, необхідно зазначити, що особистий внесок здобувачки є основним і полягає в самостійній розробці основних теоретичних і практичних положень роботи, проведенні патентно-ліцензійного пошуку, аналізу наукової літератури з цієї проблеми. Увесь необхідний обсяг клінічних і лабораторно-діагностичних обстежень хворих на АГ й ОА та практично здорових осіб, розробка й обґрунтування методів

лікування, виконання всіх етапів аналітичної обробки матеріалу, узагальнення отриманих результатів виконані авторкою самостійно.

Поставлені наукові завдання виконано на високому методологічному рівні, а Собко Д. І. оволоділа необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

### **Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження**

Теоретичне значення результатів дисертаційної роботи Собко Д. І. є суттєвим, оскільки вони доповнюють новою інформацією дані щодо клінічного перебігу, структурно-функціонального стану міокарда, показників ДМАТ, ліпідограми, мелатоніну та греліну у хворих при поєднанні АГ й ОА.

Науково-практичне значення отриманих результатів дисертаційного дослідження теж є вагомим, оскільки вперше на підставі аналізу клінічно-лабораторних даних апробовано й обґрунтовано необхідність корекції терапії у хворих у додатковому призначенні мелатоніну у складі комплексного стандартного лікування, що сприяє наближенню АТ до цільових рівнів, створює тенденцію до нормалізації показників ліпідограми та покращення якості життя.

Отримані результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, зокрема терапевтичних відділень різних лікарень, як-от: КНП «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР, ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Глибоцька ЦРЛ», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої допомоги», КНП «Герцаївська міська лікарня», КНП «Чортківська центральна міська лікарня», КНП «Гощанська БПЛ», КНП «Здолбунівська центральна міська лікарня».

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

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

Дисертація викладена на 177 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів

дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (з них 148 – кирилицею, 158 – латиницею), 12 додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями та 35 рисунками.

*Анотація* оформлена відповідно до вимог, подана українською й англійською мовами, стисло відображає основні положення наукової праці, їх наукову та практичну цінність.

У *вступі* розкрито актуальність теми, сформульовано мету й основні завдання, визначено об'єкт, предмет і методи дисертаційного дослідження, наведено новизну і практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ *«Огляд літератури»* містить чотири підрозділи, у яких відображено сучасний стан проблеми поєднаного перебігу АГ й ОА у світлі останніх наукових досягнень. У цьому розділі дисертантка висвітлила нові відомості щодо патогенезу, клінічних особливостей і підходу до медикаментозної корекції АГ й ОА, роль мелатоніну та греліну в перебігу і лікуванні згаданих вище захворювань.

Здобувачка вирізняє ті питання, що залишились невирішеними і, отже, визначає своє місце у розв'язанні завдання. Розділ завершується резюме щодо труднощів діагностики й лікування та подальших кроків і перспектив дослідження.

Особливо позитивним є той факт, що дисертантка виносить результати аналізу сучасних досліджень у перший висновок.

У другому розділі *«Матеріали та методи дослідження»* визначено структуру (дизайн) дисертаційного дослідження, оформлено й описано його етапи, сучасні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи, що використовувалися під час його виконання. Також зазначено дані про дотримання основних принципів біоетики відповідно до загальноприйнятих світових і вітчизняних нормативно-правових документів.

У третьому розділі *«Клінічна характеристика перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з остеоартрозом»*, який є вирішенням другого, третього завдань, вивчено особливості добового ритму артеріального тиску та

гемодинаміки, зміни показників ліпідного спектра крові, зміни концентрацій мелатоніну та греліну в сироватці крові й особливості показників якості життя у хворих при поєднанні АГ і ОА. Отримані результати засвідчили взаємообтяжений перебіг згаданих вище коморбідних захворювань і на їх підставі сформовані 2 та 3 висновки.

Вирішення четвертого та п'ятого завдань подано в наступному, четвертому, розділі *«Результати комплексного лікування хворих при поєднанні артеріальної гіпертензії й остеоартриту із включенням препаратів мелатоніну»*, що присвячений оцінці результатів оптимізованої медикаментозної корекції хворих при поєднанні АГ й ОА із включенням синтетичного аналога мелатоніну. Отримані результати підтвердили, що додавання до базової терапії хворих на ці коморбідні патології препарату мелатоніну в дозі 3 мг 1 раз на добу (на ніч) упродовж 4 тижнів покращує їх загальний стан, зменшує прояви симптомів захворювання, зокрема артралгії. На підставі отриманих даних сформовані 4 і 5 висновки.

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

В останньому, п'ятому, розділі *«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»* дисертантка проводить глибокий аналіз отриманих даних, порівнює власні спостереження з наявними в літературі та робить узагальнення. Варто зазначити, що в дисертації стисло, логічно й аргументовано викладено зміст і результати досліджень, немає бездоказових тверджень і тавтології.

*Висновки та практичні рекомендації* містять найбільш важливі наукові та практичні результати, які сприяли розв'язанню наукового завдання. У висновках наголошено на кількісних показниках одержаних результатів та обґрунтуванні достовірності результатів. Сформульовані рекомендації щодо практичного використання отриманих результатів, які характеризуються вагомою цінністю.

Список використаних літературних джерел відповідає сучасним вимогам.



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

Отримані результати наукового дослідження мають вагоме практичне значення для лікарів зі спеціальностей «Внутрішні хвороби», «Кардіологія», «Ревматологія», «Сімейна медицина». Практичні рекомендації дисертаційної роботи можуть бути використані в науково-педагогічній діяльності кафедр навчальних закладів.

На сьогодні результати вже впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України, зокрема терапевтичних відділень різних лікарень, як-от: КНП «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР, ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Глибоцька ЦРЛ», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої допомоги», КНП «Герцаївська міська лікарня», КНП «Чортківська центральна міська лікарня», КНП «Гощанська БПЛ», КНП «Здолбунівська центральна міська лікарня». Також використовуються у навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету.

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

Дисертаційну роботу виконано на високому науковому рівні, оформлено якісно, матеріал викладено в логічній послідовності. У процесі ознайомлення з текстом виявлено поодинокі стилістичні й орфографічні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття дисертації, не знижують її наукової вагомості та практичної значущості. Зауважень принципового характеру до змісту й оформлення немає. Загальним зауваженням є відсутність детальної кількісної і якісної симптоматики ОА в процесі дослідження. На мою думку як опонента, було б логічно використати показники візуальної аналогової шкали болю та альгофункціонального індексу Лекена для оцінки суглобового статусу. Вважаю за потрібне зазначити, що 4 розділ власних досліджень розпочинаються аналізом літературних джерел, що бажано було б навести в огляді літератури. Також треба зауважити той факт, що у розділах, де

наведені результати досліджень, часто повторюються кількісні значення в таблицях і тексті (наприклад, рисунки 2.1, 2.2, 2.3 повторюють таблицю 2.2; таблиці 4.2 і 4.3 повторюються в тексті). Кількісний аналіз результатів лікування відображено на окремих рисунках, на яких подано цифри різних груп. Усе ж таки для кращого сприйняття було б добре одним рисунком представити динаміку показників, що вивчалися в обох групах.

У розрізі наукової дискусії до дисертантки є такі запитання:

1. Яка роль мелатоніну в патогенезі ОА і як він впливає на симптоматику цього захворювання?
2. Прошу уточнити базову терапію пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, а також надати інформацію про те, чи отримували вони статини в разі наявності атерогенної дисліпідемії.

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

За допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism» було встановлено, що унікальність (оригінальність) текстових даних дисертації «Клініко-гемодинамічні, метаболічні, хронобіологічні аспекти та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз: медикаментозна корекція» Собко Діани Ігорівни становить 97%. На підставі цих даних комісія з питань академічної доброчесності Буковинського державного медичного університету оцінила цей матеріал як такий, у якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

#### **Висновок**

##### **про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Собко Діани Ігорівни «Клініко-гемодинамічні, метаболічні, хронобіологічні аспекти та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз: медикаментозна корекція», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною

науковою працею, а її результати істотно доповнюють концепцію про механізми поєданого перебігу АГ й ОА. Усі поставлені завдання виконані авторкою самостійно на високому методичному рівні.

За актуальністю теми, сучасною методологією дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю та достовірністю наукових положень і висновків, повнотою викладення в опублікованих працях дисертаційна робота Собко Діани Ігорівни «Клініко-гемодинамічні, метаболічні, хронобіологічні аспекти та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз: медикаментозна корекція» повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44, та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «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 опонент:**

Завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2

Тернопільського національного медичного

університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,

Заслужена діячка науки та техніки України,

докторка медичних наук, професорка

12.10.2022

С. І. Сміян



Собко Діана Ігорівна  
Заступник декана з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету