

## ВІДГУК

*офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини № 2 Полтавського державного медичного університету Катеренчука Івана Петровича про дисертацію Коцюбійчук Зоряни Ярославівни «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.066, що створена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету № 63/Д від 11.08.2023 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 14 від 21.06.2023 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.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) - хронічне та багатофакторне захворювання, що характеризується надмірним накопиченням жирних кислот (ЖК) у гепатоцитах через дисбаланс між їх поглинанням та вивільненням. Відомо, що НАЖХП є печінковим проявом метаболічного синдрому (МС) та асоціюється з низкою метаболічних порушень, таких як інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, дисліпідемія, гіперглікемія та артеріальна гіпертензія.

Поширеність НАЖХП у світі складає 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 (ГЦК) і часто потребує трансплантації печінки.

Оскільки НАЖХП та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є незалежними факторами розвитку множинних супутніх захворювань,

підвищення ризику смертності, їх слід включити до числа патологій, що підлягають дослідженню у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2.

Діабетична хвороба нирок (ДХН, або діабетична нефропатія) є основною причиною смертності хворих на ЦД, провідною причиною кінцевої стадії ХХН у світі, яка виникає у хворих на ЦД обох типів без тривалого адекватного контролю глікемії. На думку С.В. Marshall, поширеність ДХН залишається стабільною, незважаючи на зусилля щодо зниження рівня глюкози та протидію впливу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У літературі є дані, що ДХН становить майже половину випадків уремичної стадії ХХН, складаючи 40% нових пацієнтів, які потребують замісної ниркової терапії (НЗТ). R.Z. Alicic підкреслює, що ДХН є основним ускладненням ЦД 2, яке вражає 40% хворих.

Вивчення особливостей коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2 та оптимізація лікування є актуальною проблемою сучасної клініки внутрішньої медицини, що дає підстави вважати дисертаційне дослідження актуальним, своєчасним та таким, що має важливе як теоретичне, так і практичне значення.

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

Кожен з розділів власних досліджень підкріплений публікаціями в фахових наукових виданнях та у індексованих наукових журналах. Авторкою опубліковано 25 наукових праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації з яких 10 статей відповідають 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, 2 статті – у виданні,

проіндексованому у базі даних «Scopus» та «Web of Science Core Collection», 8 статей – у наукових фахових журналах, що входять до переліку фахових видань ДАК України та 15 - які додатково відображають наукові результати дисертації; розділи у трьох монографіях, також автором було видано 3 нововведення, що увійшли до Реєстру наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Результати дисертаційної роботи доповідались та обговорені на 8 українських та міжнародних конференціях, симпозіумах, наукових школах, з'їздах. Науковий рівень дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає вимогам до присудження наукового ступеня доктора філософії.

**Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.** Наукова новизна дисертаційної роботи Коцюбійчук Зоряни Ярославівни не викликає сумнівів та підтверджується отриманими новими даними. Наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження особливостей клінічного перебігу, інтенсивності ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу, розладів ліпідного та вуглеводного обміну у взаємозв'язку з показниками інтенсивності апоптозу та фіброзування печінки та їх регуляції лептином при НАСГ за коморбідності з ЦД2 та ДХН, що сприяло новому вирішенню актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищенню ефективності їх лікування за допомогою кверцетину та біциклолу.

Вперше встановлено, що перебіг НАСГ із ЦД2 характеризується зростанням активності синтезу колагену із одночасним гальмуванням його розпаду внаслідок зниження активності колагенолізу із зростанням стадії ДХН ( $p < 0,05$ ). Вперше, при НАСГ із ЦД2 та ДХН зареєстровано вищий ступінь

деградації фукоглікопротеїнів у порівнянні з перебігом НАСГ та ЦД2 без ДХН і максимальна активація синтезу гексозамінів ПКМ печінки ( $p < 0,05$ ).

Вперше встановлено негативний вплив коморбідності з НАСГ на показники функціонального стану нирок у хворих на ЦД2 із ДХН, за якої виникали вірогідно вищі гіпоальбумінемія, вміст у крові креатиніну та сечовини; нижча ШКФ, вищі рівень альбумінурії; вміст у сечі креатиніну, А/К коефіцієнт ( $p < 0,05$ ) ніж за перебігу без НАСГ.

Опубліковані праці містять 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 Коцюбійчук З.Я. 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, їхня інформативність та вірогідність не викликають сумнівів. 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.

**Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.** Коцюбійчук З.Я. продемонструвала навички вільного оволодіння методологією наукової діяльності, так як самостійно склала план та робочу програму дослідження з добором методів; провела літературний та патентно-інформаційний пошук; 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 акти впровадження.

**Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.** Теоретичне значення роботи полягає в тому, що авторка розширила патогенетичну концепцію взаємообтяження НАСГ, ЦД2 та ДХН, встановила механізми їх асоціації, клініко-функціональні, роль ендогенної інтоксикації, запалення, оксидативного стресу, ліпідного дистрес-синдрому, порушень вуглеводного обміну, апоптозу та фіброзування печінки, їх регуляцію лептином, удосконалила методи ранньої діагностики, підвищила ефективність терапії та запропонувала методи корекції НАСГ за коморбідності з ЦД2 та ДХН.

Дисертанткою доведено ефективність кверцетину та біциклолу на клінічний перебіг НАСГ за коморбідності з ЦД2 та ДХН, 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 ЦД2 вказують на те, що в лікуванні цих хворих слід застосовувати препарати протизапальної, антиоксидантної дії зі здатністю позитивно впливати на процеси обміну жирів і вуглеводів, нормалізувати білоксинтезуючу та дезінтоксикаційну функції печінки. Тобто застосування кверцетину та біциклолу в лікуванні коморбідного перебігу НАСГ, ЦД2 та ДХН відіграє велику практичну значимість в системі охорони здоров'я, адже до цього часу не запропоновано методів корекції даної коморбідності.

Актуальність дисертаційної роботи підтверджена 3 нововведеннями, що увійшли до Реєстру наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, 26 актами впровадження в практичну діяльність лікувальних закладів та 4 актами впровадження в науково-педагогічний процес медичних закладів вищої освіти Чернівецької, Тернопільської, Полтавської, Вінницької, Дніпропетровської, Криворізької та Харківської областей.

**Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.** Дисертаційна робота викладена літературною українською мовою на 277 сторінках, що 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 21 рисунком. Список використаних літературних джерел містить 337 джерел (68 – кирилицею та 269 – латиницею).

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 43 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, ЦД2 та ДХН.

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 легко читається та сприймається, адже написаний літературною українською мовою.

У *розділі 2* наведено дизайн дослідження, клінічну та лабораторно-інструментальну характеристику обстежених осіб, 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, ЦД2 та ДХН. Аналізуючи отримані дані встановлено, що у хворих на НАСГ за коморбідності з ЦД2 та ДХН спостерігається вища частота провідних клінічних синдромів НАСГ: астено-вегетативного, диспепсичного, абдомінального дискомфорту, холестазу, портальної гіпертензії. Поєднаний

перебіг НАСГ та ЦД2 з ДХН характеризується переважанням синдромів цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального, печінково-клітинної недостатності, частота та інтенсивність яких зростала у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ та перебігом у хворих на НАСГ з ЦД2 без ДХН. Дослідження показали, що найбільш інтенсивне вірогідне зниження показників функціонального стану нирок відмічалось у хворих на НАСГ та ЦД2 з ДХН у порівнянні з перебігом ЦД2 з ДХН без НАСГ, які поглиблювалися залежно від ступеня важкості ДХН.

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 ЦД2 залежно від стадії ДХН. В розділі вказано особливості глікемічного та ліпідного профілю крові, їх гормональну регуляцію залежно від наявної коморбідності у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ та ЦД2 з ДХН. Встановлено, що за умов поєданого перебігу даних захворювань спостерігається поглиблення оксидативного стресу, індукція ними апоптозу гепатоцитів, гальмування окремих чинників антиоксидативного захисту, зростає інтенсивність плазмового протеолізу та ендогенної інтоксикації.

*Розділ 5* присвячений вивченню впливу НАСГ на функціональний стан нирок у хворих на ЦД2 із ДХН за їх коморбідності, а також вплив біциклолу та кверцетину на перебіг ДХН у динаміці лікування.

У *6 розділі* вивчено роль змін функціонального стану ендотелію, показників тромбоцитарного гемостазу, фібринолітичної активності плазми у патогенезі прогресування НАСГ у хворих на ожиріння та ЦД2 залежно від наявності та стадії ДХН. ефективність біциклолу та кверцетину щодо впливу на показники дисфункції ендотелію, фібринолізу, тромбоцитарну ланку гемостазу в динаміці лікування.

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



Аналіз і узагальнення результатів дослідження містить як результати власних досліджень, так і їх порівняльний аналіз з результатами інших дослідників. Дисертантка виокремлює важливі дискусійні питання та аргументовано вирішує їх. Даний розділ написаний грамотно, 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.

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

**Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.** Практичні рекомендації дисертаційної роботи можуть бути використані в науково-педагогічній діяльності кафедр закладів вищої освіти та в лікувально-профілактичних закладах, при плануванні досліджень по даному напрямку.

Підтвердженням подальшого використання дисертаційної роботи в практиці є 3 нововведення, що увійшли до Реєстру наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я та 30 актів впровадження.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.** Зауважень принципового характеру щодо представленої дисертації немає.

У контексті наукової дискусії до автора є наступні запитання:

1. Чи базисна медикаментозна терапія, яку отримували хворі на цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок могла би вплинути на розвиток стеатогепатиту?
2. На Вашу думку, ендотелій судин належить до інсулінзалежних чи інсуліннезалежних тканин? Яка практична цінність дослідження маркерів функціонального стану ендотелію для хворих на ДХН?
3. З Вашої точки зору, які механізми лежать в основі посилення процесів апоптозу гепатоцитів у хворих на НАСГ на тлі ЦД2 за коморбідності з ДХН?

**Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.** Слід відзначити високу оригінальність (94,4%) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі, так як при перевірці дисертації на наявність за результатами відповідного аналізу «Unicheck» - 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 на тему: *«Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування»*, 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

ризикі прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет типу 2 та діабетичну хворобу нирок, клінічної оцінки їх компонентів та вивчення асоційованих механізмів патогенетичних зрушень, 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 - **Коцюбійчук Зоряна Ярославівна** заслуговує присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2

Полтавського державного

медичного університету МОЗ України

доктор медичних наук, професор  **Іван КАТЕРЕНЧУК**

Підпис професора Катеренчука Івана Петровича


**ЗАСВІДЧУЮ**

Вчений секретар

Полтавського державного медичного

університету МОЗ України

кандидат біологічних наук, доцент

 **Валентина ФІЛАНОВА**

07.09.2023р

