

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри внутрішньої медицини

Буковинського державного медичного університету

Горбан Богдани Василівни

на тему «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу», на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань

22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

ВИТЯГ

із протоколу спільного засідання наукової комісії і кафедр: *внутрішньої медицини, пропедевтики внутрішніх хвороб; фтизіатрії та пульмонології; клінічної фармакології та професійних хвороб; внутрішньої медицини* Буковинського державного медичного університету від 25.09.2024 року.

Присутні:

Голова засідання: проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та міжнародних зв'язків, д.мед.н., професор Годованець О.І.

д.мед.н., професор, Тодоріко Л.Д.,

д.мед.н., професор Хухліна О.С.,

д.мед.н., професор Ілащук Т.О.,

д.мед.н., професор Федів О.І.,

д.мед.н., професор Зуб Л.О.,

д.мед.н., професор Присяжнюк В.П.,

д.мед.н., доцент Васюк В.Л.,

к.мед.н., доцент Бобкович К.О.,

к.мед.н., доцент Лукашевич І.В.,

к.мед.н., доцент Глубоченко О.В.,

к.мед.н., доцент Окіпняк І.В.,

к.мед.н., доцент Доголіч О.І.,

к.мед.н., доцент Микитюк О.П.,

к.мед.н., доцент Бачук-Понич Н.В.,

к.мед.н., доцент Сем'янів І.О.,

к.мед.н., доцент Гараздюк І.В.,

к.мед.н., доцент Кулачек В.Т.,

к.мед.н., доцент Присяжнюк І.В.,

к.мед.н., асистент Чернецька Н.В.,

к.мед.н., асистент Букач О.П.,

к.мед.н., асистент Вівсяник В.В.,

к.мед.н., асистент Буздуган І.О.,

к.мед.н., асистент Неміш І.Л.,

аспірант Маліневська-Білійчук О.В.,

аспірант Литвиненко О.Ю.,

аспірант Марчук І.О.,

аспірант Муринюк Т.І.,

аспірант Шурма А.І.,
аспірант Фрунза А.В.,
аспірант Тащук М.В.,
аспірант Гоян А.В.,
аспірант Шевчук М.М.,
аспірант Чобану Я.В.

Секретар засідання: начальник наукового відділу з сектором інноваційного розвитку, доктор філософії Репчук Ю.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Публічна презентація наукових результатів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії аспіранта кафедри внутрішньої медицини Горбан Богдани Василівни на тему: **«Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу»** в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Науковий керівник: д.мед.н., професор Зуб Лілія Олексіївна, професор кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Рецензенти:

- доктор медичних наук, професор Коваль Галина Данилівна, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, МОЗ України;

- доктор медичних наук, професор Антонів Альона Андріївна, професор закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувачки Горбан Богдани Василівни, яка виклала суть та основні положення дисертації на тему: **«Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу»**.

Здобувачка обґрунтувала мету і завдання дослідження, новизну й актуальність роботи, охарактеризувала методи дослідження, виклала результати дослідження та висновки (15 хв.).

Науковий керівник: д.мед.н., професор Зуб Лілія Олексіївна дала позитивну характеристику здобувачці.

У науковій дискусії взяли участь: д.мед.н., професор Годованець О.І., д.мед.н., професор Волошина Л.О., д.мед.н., професор Ілашук Т.О., д.мед.н., професор Тодоріко Л.Д., д.мед.н., доцент Бамбуляк А.В., д.мед.н., професор Булик Р.Є., к.мед.н., доцент Кулачек В.Т., к.мед.н., доцент Присяжнюк І.В.

Питання задавали:

Д.мед.н., професор Коваль Галина Данилівна, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. При проведенні дослідження дисбалансу цитокінів у Вашій роботі дуже показово і дуже значно підвищений рівень ІЛ-1 β . Як на Вашу думку, чи не підводить це до кардинального вирішення питання підвищення ефективності лікування післяковідного ХХН з негативним прогнозом до застосування анти- ІЛ-1 β -терапії у даному випадку?

Здобувач: Дякую за запитання, шановна Галино Данилівно. Дозвольте відповісти.

У нашій роботі ми не ставили питання корекції лікування, але на сьогодні проводяться вже дослідження і вивчається питання застосування анти-ІЛ-1 β терапії. Зокрема, Анакінра є антагоністом рецептора інтерлейкіну-1, але препарат, на жаль, виводиться нирками, і тому не знайшов широкого застосування для лікування імуноопосередкованих хвороб нирок. Але розробляються і інші препарати такого спрямування, і сподіваюся, що наше дослідження також спонукатиме до розробки нових методів такого лікування.

А тоцилізумаб, дія якого спрямована проти ІЛ-6, якраз не виводиться нирками, і тому, напевно, матиме більше шансів бути включеним у терапію післяковідних імуноопосередкованих захворювань нирок.

Запитання: 2. Який з досліджуваних Вами прозапальних цитокінів ІЛ-1 β чи ІЛ-6 краще характеризує післяковідне імунне запалення в нирках? Чому, на Вашу думку, вміст ІЛ-6 в крові контрольної групи хворих I, II і навіть III стадії ХХН не проявив такої активності, як у післяковідних пацієнтів з ХХН відповідних груп дослідження ?

Здобувачка: дякую за запитання, шановна Галино Данилівно. Дозвольте відповісти.

Результати нашого дослідження показали, що ІЛ-1 β проявив себе як основний прозапальний цитокін, але зростання рівня ІЛ-6 має дуже велике значення у післяковідних пацієнтів. Вже доведено роль цього цитокіну у хворих в період гострої інфекції при COVID-19, але ми побачили, що у післяковідних пацієнтів з негативним прогнозом ХХН даний цитокін залишається підвищеним. По-перше, на нашу думку, це може вказувати на прямий вірусний вплив на нирки і пряме вірусне ушкодження ниркових структур, так як у хворих без ковідного анамнезу ми не спостерігали його підвищення, а по-друге, нічого доброго це не прогнозує і тривале імунне запалення швидше призведе до руйнівних фібротичних та склеротичних процесів у нирках.

Д.мед.н., професор Антонів Альона Андріївна, професор закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. На підставі яких діагностичних критеріїв Ви проводили диференційну діагностику між первинним хронічним гломерулонефритом та тубулоінтерстиціальним нефритом?

Здобувачка: Дякую за запитання, шановна Альоно Андріївно, дозвольте відповісти.

По-перше, всім пацієнтам, які не мали протипоказів до проведення нефробиопсії і котрі не відмовлялися від її проведення, було проведено нефробиопсію і надіслано біопсійний матеріал у лабораторію патоморфології Інституту нефрології в Київ та отримано результати. Пацієнтам, які не дали згоду чи з інших вагомих причин їм не була проведена нефробиопсія, проводили дослідження β_2 мікроглобуліну крові та сечі у лабораторії Dila. На основі значного підвищення рівня β_2 мікроглобуліну в сечі, даних анамнезу та клінічного перебігу (не було даних за ГН в анамнезі, у більшості спостерігали нефритичний синдром). У пацієнтів з ГН β_2 мікроглобулін був підвищений значно, як в крові так і в сечі, визначалося значне підвищення тканинного ростового фактора ТФР- β в сечі, хворі добре відповідали на відповідну протокольну терапію ГН.

Запитання: 2. Яку роль, на Вашу думку, відіграє β_2 мікроглобулін сечі у розвитку та прогресування тубуло-інтерстиціального нефриту у хворих, які перенесли COVID-19? Яка патофізіологічна основа доцільності контролю даного маркеру у пацієнтів цієї категорії?

Здобувачка: Дякую за запитання, шановна Альоно Андріївно, дозвольте відповісти.

Збільшення вмісту β_2 мікроглобуліну в сечі вказує на ураження інтерстицію нирок, і в нашому дослідженні доведено, що саме зростання його рівня в сечі, а не в крові виявляли у пацієнтів з ГН. При ГН, ДН значне підвищення β_2 мікроглобуліну було як в крові, так і в сечі. β_2 мікроглобулін вказує на виражений запальний процес в інтерстиції нирок, адже відомо, що при ГН в лейкоцитарній формулі сечі значно переважають лімфоцити. Для контролю активності запального процесу доцільно контролювати цей маркер в сечі з метою проведення чи корекції терапії та попередження розвитку незворотніх змін у вигляді склерозу, який виникає на тлі тривалого запалення.

Д.мед.н., професор Волошина Лариса Олександрівна, професор закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Які були Критерії включення та виключення пацієнтів Вашого дослідження?

Здобувачка: Дякую за запитання, шановна Ларисо Олександрівно, дозвольте відповісти.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік понад 18 років, інформована згода пацієнта прийняти участь у дослідженні, наявність у хворого ХХН I – IV додіалізної стадій, стан після перенесеного COVID-19 середнього ступеня важкості 8-12 місяців тому.

Критерії виключення: незгода хворого приймати участь у дослідженні, стан вагітності чи лактації, обструктивні захворювання сечової системи, зниження ШКФ <15 мл/хв/1,73 м², наявність будь-якого іншого імуноопосередкованого захворювання, гострі гастроентерологічні

захворювання, порушення функції печінки, серцева недостатність, аритмії, захворювання системи крові, алкогольна та наркотична залежність.

Д.мед.н., Глашук Тетяна Олександрівна професор, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Чому Ви визначали показники кровоплину нирок за допомогою доплерографічного дослідження тільки на рівні сегментальних артерій? Чому не знімали на рівні ренальної артерії та дрібніших артерій?

Здобувачка: Дякую за запитання, шановна Тетяно Олександрівно, дозвольте відповісти.

По-перше, якщо має місце ураження а. segmentalis, то це значить, що дрібніші артерії, такі як а. interlobalis, 100% будуть патологічно змінені. А на рівні а. renalis ми не досліджували, так як цей рівень має значення при вивченні ниркових гіпертензій, а у нашому дослідженні ми не ставили собі це завдання.

Д.мед.н., професор Тодоріко Лілія Дмитрівна, завідувачка кафедри фтизіатрії та імунології Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Що таке діагностичний інструмент, який Ви розробили? Чи зможете Ви дати пояснення?

Здобувачка: Дякую за запитання, шановна Ліліє Дмитрівно, дозвольте відповісти.

Діагностичним інструментом нашого дослідження є виявлені нами маркери прогресуючого перебігу ХХН та маркер для верифікації ТІН. Це якраз і є інструментом, що допоможе лікарям, які працюють з нефрологічними пацієнтами швидше і краще виявляти таких хворих з поганим прогнозом і приймати рішення щодо корекції лікування.

Д.мед.н., доцента Бамбуляк Андрій Васильович, професор кафедри кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, МОЗ України

Запитання: 1. Де Ви набирали хворих для дослідження?

Здобувачка: Дякую за запитання, шановний Андрій Васильович, дозвольте відповісти.

Хворих для нашого дослідження ми набирали у нефрологічному відділенні ОКПН «Чернівецька обласна клінічна лікарня», а також на базі терапевтичного відділення Путильської районної лікарні, де я працювала за сумісництвом у той час.

Д.мед.н., професор Булик Роман Євгенович, завідувач кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Як Ви можете пояснити той факт, висвітлений у вашій роботі, що чоловіків з післяковідним ураженням нирок було більше, ніж жінок?

Здобувачка: Дякую за запитання, шановний Романо Євгеновичу, дозвольте відповісти.

Це складне питання, але я спробую відповісти на нього. На коронавірусну хворобу хворих чоловіків також було більше, ніж жінок. По-перше, можливо це пов'язано з тим, що жінки, в основному, більш уважно відносяться до свого здоров'я і звертаються раніше за лікарською допомогою. Дуже багато прикладів, коли чоловіки вперше відвідували лікаря уже на термінальній стадії ХХН. По-друге, можливо серед чоловіків більше курців, ніж серед жінок, а доведено, що цей фактор відіграє важливу роль у важчому перебігу як самого COVID, так і ниркових ускладнень. Взагалі, паління і здоров'я нирок поняття несумісні. По-третє, можливо ще й відіграє якусь роль гормональне забезпечення. Можливо естрогени відіграють якусь протекційну роль у вірусному ураженні органів. Між іншим, такі повідомлення в літературі були.

К.мед.н., доцент Кулачек Вероніка Тарасівна, доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, МОЗ України.

Запитання: 1. Чому Ви не включили у дослідження хворих, що перебували на гемодіалізі?

Здобувачка: Дякую за запитання, шановна Вероніко Тарасівно.

У пацієнтів, яким проводяться позаниркові методи очищення крові, під час процедури вимиваються з крові деякі фактори, які ми вивчали, наприклад продукти перекисного окиснення ліпідів, деякі імунні маркери, які ми вивчали, а також процедура гемодіалізу впливає на морфо-функціональні властивості еритроцитів, в'язкість крові. У такому разі ми б не отримали достовірні дані. Тому ми виключили даних пацієнтів з дослідження.

На всі запитання здобувачка дала вичерпні відповіді.

1. Виконання освітньо-наукової програми

Здобувачкою Горбан Б.В. повністю виконано індивідуальний навчальний план відповідно до акредитованої освітньо-наукової програми «Медицина» Буковинського державного медичного університету.

Здобувачка Горбан Б.В. здобула глибинні знання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність 14.01.02 – внутрішні хвороби); оволоділа загальнонауковими (філософськими) компетентностями, спрямованими на формування системного наукового світогляду, професійної етики та загально-культурного кругозору; набула універсальних навичок дослідника, зокрема, усної та письмової презентації результатів власного наукового дослідження українською мовою, застосування сучасних інформаційних технологій у науковій діяльності, організації та проведення навчальних занять, управління науковими проектами та складання пропозицій щодо фінансування наукових досліджень, реєстрації прав інтелектуальної власності; здобула мовні компетентності, достатні для представлення та обговорення результатів своєї наукової роботи іноземною мовою (англійською) в усній та письмовій формі, а також для повного розуміння іншомовних наукових текстів з відповідної спеціальності.

2. Виконання індивідуального плану наукової роботи (наукова складова акредитованої освітньо-наукової програми)

Індивідуальний план наукової роботи здобувачки Горбан Б.В. був затверджений рішенням Вченої ради Буковинського державного медичного університету від 28.10.2021 р. (протокол № 3). Науковий керівник, д.мед.н., професор Зуб Лілія Олексіївна, професор кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету. Термін виконання роботи: 2021-2025 роки.

Усі розділи індивідуального плану наукової роботи здобувачки виконані своєчасно, в установлені терміни, що підтверджено результатами проміжної та підсумкової атестації.

Дослідження (клінічні, лабораторні та інструментальні) проведені своєчасно і в повному обсязі із застосуванням сучасних та інформативних методів.

3. Актуальність дисертації. COVID-19 починається як гостре респіраторне захворювання з прогресуючим перебігом у багатьох випадках, що може індукувати важкі пошкодження легенів, нирок, серця та інших органів, формуючи гострий респіраторний дистрес синдром та синдром поліорганної недостатності. Деякі наукові повідомлення вказують на те, що 44% госпіталізованих пацієнтів із COVID мали протеїнурію, а 26,7% - гематурію, циліндрурію (зернисті циліндри). Ушкодження нирок при COVID-19 вважають, як правило, вторинними і обумовленими гіпоксією, ішемією, ДВЗ-синдромом у разі важкого та вкрай важкого ступеня хвороби. Все ж, привертає увагу те, що пошкодження нирок виникає і прогресує паралельно з «коронавірусною пневмонією», а також на тлі масивного застосування нефротоксичних ліків. Причини ураження нирок у хворих на COVID-19 остаточно не з'ясовані, але незважаючи на наведені очевидні факти, більшість клініцистів пов'язують їх з синдромом ПОН, ішемією та розвитком ДВЗ-синдрому. Прямим вірусним ушкодженням нефроцитів або токсичною дією ліків на нефроцити на сьогодні мало хто може пояснити, але є вже малочисельні дослідження, які пробують довести пряме вірусне ушкодження нирок. Сьогодні наукові джерела надають матеріал про високу частоту підвищення креатиніну крові (14%) та швидке зниження ШКФ. Поки ці зміни не були достатньо верифіковані, хоча є зрозумілим те, що вони потребують ретельного дослідження у масштабних багатоцентрових рандомізованих дослідженнях. Нагальною проблемою сучасної медицини сьогодні є встановлення впливу SARS-CoV-2 на перебіг ХХН та розробка заходів щодо попередження прогресування ХХН, стримування темпів прогресування та прогнозування наслідків у різних груп пацієнтів.

4. Тема дисертації затверджена Вченою Радою Буковинського державного медичного університету як «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» (протокол № 3 від 28.10.2021 р.).

5. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження здобувачки Горбан Богдани Василівни на тему «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну

хворобу» виконано в межах НДР кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету (БДМУ): планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353) та ще однієї планової НДР кафедри «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (0122U002209 02.2022-12.2026). Автор виконавець фрагмента НДР.

Наукові положення, розроблені особисто здобувачкою, та їх новизна

Здобувачкою визначені мета та завдання дослідження; розроблена його програма, обрані методи і визначені обсяги дослідження; проведені літературний та патентно-інформаційний пошук; власноруч сформована база даних пацієнтів; розроблено формуляри інформованої згоди та протоколи обстеження пацієнтів; створені журнали реєстрації пацієнтів; організовано підбір пацієнтів; здійснена статистична обробка, аналіз та інтерпретація отриманих результатів. Здобувачкою власноруч написані всі розділи дисертації, підготовані таблиці і рисунки, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації. За результатами роботи підготовлені до публікацій наукові статті та тези.

6. Нові науково обґрунтовані теоретичні та/або експериментальні результати проведених здобувачем досліджень. Згідно з вимогами практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини узагальнено та доповнено наукові дані щодо діагностики прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу. Вперше вивчено патогномонічні клінічні симптоми, що супроводжують ураження нирок у хворих після перенесеного COVID-19 середнього ступеня важкості. Вперше визначено роль β_2 -мікроглобуліну сечі у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Доведено, що β_2 м сечі може бути використано як маркер прогнозу прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу. Вперше обґрунтовано значення ростових факторів ТФР- β_1 та VEGF у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Вперше розроблено діагностичний інструмент виявлення факторів прогресування ХХН у пацієнтів, які хворіли COVID-19 через 8-12 місяців та мали неуточнену ХХН. За допомогою методу кластерного та класифікаційного аналізу визначено основні чинники для діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН (TGF- β_1 сечі, VEGF сечі, β_2 -м сечі).

7. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю клінічного матеріалу із використанням

сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень і містить необхідну наукову інформацію.

Грунтовними є аналіз та узагальнення результатів дослідження, при написанні яких було використано достатню кількість літературних джерел для порівняння отриманих даних здобувачки з уже існуючими науковими працями, дотичними до даної теми. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються логічним поясненням і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

Здобувачем застосовано декілька ступенів статистичної обробки матеріалів достатньої глибини, включаючи методи непараметричної статистики, з використанням електронних таблиць STATISTICA 10.0 та бази даних у системі Microsoft Excel 2019, а також методи кластерного та класифікаційного аналізу для визначення основних чинників для діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН що дає підстави оцінити отримані результати досліджень із позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення - як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

Зазначене вище свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними

8. Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на: 104-й підсумковій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету 8 лютого 2023 року, м. Чернівці; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Наука, освіта і суспільство: актуальні проблеми теорії та практики» 10 березня 2023 року, м. Кропивницький; X Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених 05 квітня 2023 року, м. Чернівці; Міжнародній науково-практичній конференції «Наука, освіта технології і суспільство в XXI столітті: наукові ідеї та механізми реалізації» 11 квітня 2023 року, м. Житомир; Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини» 10 листопада 2023 року, м. Вінниця; 105-ї підсумковій науково-практичній конференції професорсько-викладацького складу вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 8 лютого 2024 року, м. Чернівці; XVI international Science Conference «Trends in the development o science and teaching methods»; 22-24 квітня 2024 року, м. Софія, Болгарія; XVI international Science Conference «Trends in the development o science and teaching methods» 20-22 травня 2024 року, м. Афіни, Греція; Національній конференції «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: up to date» 5 жовтня 2024 року, м. Чернівці.

Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача до всіх наукових

публікацій, опублікованих зі співавторами та зарахованих за темою дисертації

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, серед них 5 статей в наукових фахових виданнях: (1 стаття - одноосібна), (2 – в журналі, який входить до наукометричної бази Scopus), 9 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій в Україні та за кордоном.

Результати дисертаційної роботи повністю висвітлені в опублікованих працях, які за змістом відповідають їй і в сукупності дозволяють дістати цілісне враження про виконану роботу. Особистий внесок здобувача в працях, є основним. (Список публікацій, Додаток 1).

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертанткою Горбан Б.В. особисто визначено напрямки роботи, проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано опубліковану наукову літературу щодо даної проблеми, проведено дослідження, самостійно здійснено збір та аналіз клінічного матеріалу з його подальшою статистичною обробкою. Самостійно проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження та їх оформлення, а також розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи.

Всі клінічні обстеження пацієнтів з хронічною хворобою нирок, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості та практично здорових осіб виконані самостійно, так само як і науковий аналіз результатів досліджень, розробка та обґрунтування методів лікування. Здобувачка самостійно написала всі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником. Особисто дисертанткою було написано та подано до друку тези та статті, підготовано доповіді про результати дослідження.

10. Висновок Комісії з питань етики

Комісія з питань етики, щодо дотримання етичних принципів при виконанні дисертаційного дослідження Горбан Богдани Василівни «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» позитивно оцінила наукову роботу (протокол №2 від 21.10.2021 р.).

11. Характеристика первинної документації

Комісія з перевірки первинної документації дисертаційної роботи при Буковинському державному медичному університеті, провела перевірку первинної документації дисертації Горбан Богдани Василівни і дійшла висновку, що представлені документи достовірні та повністю відповідають сутності виконаної дисертаційної роботи та вимогам до неї.

12. Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плагіату

Комісією Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д.мед.н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) проведено первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності

в дисертаційній роботі Горбан Б.В. на тему «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу». Перевірка засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (93%), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

13. Оцінка змісту, мови та стилю дисертації

Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладання. Дисертація оформлена відповідно до вимог, побудована за традиційною схемою, містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Дисертація викладена на 198 сторінках (139 сторінок основного тексту).

В анотації дисертації представлено стислий виклад основних положень дисертаційної роботи українською та англійською мовами. У вступі автором викладено актуальність теми, мету і завдання роботи, наукову новизну, практичне значення та впровадження результатів роботи, апробацію результатів дослідження, загальну характеристику роботи.

Перший розділ – огляд літератури викладено на 20 сторінках та складається з 3 підрозділів. У підрозділі 1.1 описаний сучасний стан проблеми ушкодження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. У підрозділі 1.2 висвітлено питання діагностики ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, її своєчасність та адекватність. У підрозділі 1.3 розглянуто медикаментозні ефекти на стан нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. Викладений матеріал свідчить про вміння автора критично і логічно оцінити стан проблеми, що вивчається, і провести глибокий аналіз невирішених питань.

У другому розділі «Матеріали та методи досліджень» на 19 сторінках міститься детальний опис дизайну дослідження, клініко-лабораторних, інструментальних методик, сформульовано критерії включення та виключення, вказано інформацію стосовно основних статистичних інструментів, що використовувались в роботі для систематизації даних. Розділ структуровано на 2 підрозділи.

Третій розділ, що має назву «Особливості порушень окиснювально-відновних процесів у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу», викладений на 10 сторінках, у якому автор висвітлює ряд особливостей порушень окиснювально-відновних процесів у хворих з хронічними ураженнями нирок, що перенесли коронавірусну хворобу. Матеріали розділу свідчать про те, що проведено велику роботу по детальному дослідженню крові та сечі хворих для виявлення дисбалансу в системі про- та антиоксидантного захисту, проведено порівняльну характеристику у групах дослідження, а також в окремо розподілених нозологічних підгрупах. Отримані дані вказують на виявлені маркери прогресуючого перебігу ХХН у

післяковідних пацієнтів. Розділ достатньо ілюстрований, закінчується змістовним висновком.

Четвертий розділ дисертаційної роботи під назвою «Характеристика показників морфо-функціонального стану еритроцитів та кровообігу нирок у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу» викладений на 14 сторінках, структуровано на 2 підрозділи. У розділі охарактеризовано морфо-функціональний стан еритроцитів та динаміку кровоплину нирок у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу. Проведено порівняльну характеристику між групами дослідження та у нозологічних підгрупах. Результати проведених досліджень продемонстрували деякі показники, зокрема, відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) та динаміку кровоплину в нирках за показниками систолічної та діастолічної швидкості кровотоку у якості можливих маркерів прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих. Розділ достатньо ілюстрований, закінчується змістовним резюме.

П'ятий розділ під назвою «Характеристика змін показників $\beta 2$ -мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу» Автор доводить у даному розділі з демонстрацією вірогідних результатів, що (бета-2-мікроглобулін) ($\beta 2$ -мкг) в крові, а особливо в сечі, є ранніми високочутливими маркерами прогресуючого перебігу ХХН після перенесеної коронавірусної хвороби. Він поданий на 18 сторінках з достатньою кількістю таблиць та рисунків, наприкінці розділу наведені ґрунтовні висновки.

У 6 розділі під назвою «Особливості дисбалансу про- та протизапальних цитокінів та факторів росту у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу» продемонстровано діагностичну цінність тканинного ростового фактора ТФР $\beta 1$ сечі у ранній діагностиці прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних пацієнтів. Розділ подано на 17 сторінках і структурований 2 підрозділами. Розділ містить достатню кількість таблиць та рисунків, наприкінці розділу наведені ґрунтовні висновки.

Розділ 7, який має назву «Розробка інструменту для виявлення групи ризику прогресування ХХН та факторів верифікації гломерулонефриту у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» на основі кластерного та класифікаційного аналізу, визначено основні маркери для діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих, якими є ТФР- $\beta 1$ сечі, VEGF сечі, $\beta 2$ м сечі. Даний метод діагностики також дав можливість автору встановити взаємозв'язок між діагнозом COVID-19 середньої важкості та гломерулонефритом, що маніфестує через 8-12 місяців серед хворих з неуточненою ХХН. Розділ подано на 18 сторінках з достатньою кількістю таблиць та рисунків, наприкінці розділу наведені ґрунтовні висновки.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження викладений на 23 сторінках. Автор висвітлює основні результати роботи, порівнює власні результати досліджень та співставляє їх, використовуючи сучасні дані літератури, проводить дискусію.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають з отриманих результатів, відповідають меті і завданням роботи.

Список використаних джерел містить 270 джерел, з них 112 вітчизняних та 158 зарубіжних авторів. Оформлений згідно вимог. Звертає увагу переважний відсоток англomовної літератури.

Загалом робота викладена грамотно, літературною українською мовою, містить у собі наукову новизну та має практичний вихід.

14. Новизна дослідження та одержаних результатів

Новизна дослідження та висока інформативність одержаних результатів в роботі Горбан Б.В. є безсумнівною і базується на вивченні етапів еволюції хронічної хвороби нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу та розробці діагностичного інструменту виявлення пацієнтів групи ризику прогресування ХХН.

Поглиблено наукові дані щодо діагностики прогресуючого перебігу хронічної хвороби нирок у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

Вперше вивчено патогномонічні клінічні симптоми, що супроводжують ураження нирок у хворих після перенесеного COVID-19 середнього ступеня важкості. При цьому визначено розвиток нефротичного синдрому та гематурії більш, як у 50% досліджених хворих з більшою частотою у чоловіків. Уточнено наукові дані щодо порушення кровоплину в нирках та порушення морфо-функціональних властивостей еритроцитів за умов післяковідної ХХН.

Вперше розраховано індекс оксидативного стресу (ІОС) у хворих на ХХН, які перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості та досліджено даний індекс при прогресуванні ниркової патології протягом 1 року. Проведено порівняльну характеристику значень цього індексу з відповідними даними у хворих на ХХН без анамнезу COVID-19. Визначено, що ІОС може бути маркером прогресуючого перебігу ХХН у післяковідних хворих.

Вперше визначено роль β_2 -мікроглобуліну сечі у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Виявлено взаємозв'язки між показниками β_2 -мікроглобуліну крові і сечі з ШКФ, протеїнурією. Доведено, що β_2 м сечі може бути використано як маркер прогнозу прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу.

Вперше обґрунтовано значення ростових факторів ТФР- β_1 та VEGF у прогнозуванні прогресуючого перебігу ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості. Встановлено кореляційні зв'язки між ТФР- β_1 крові і сечі та добовою протеїнурією, і з ШКФ, А також виявлено кореляції між рівнем VEGF крові та сечі з добовою протеїнурією, і з ШКФ.

Вперше розроблено діагностичний інструмент виявлення факторів прогресування ХХН та маніфестації ГН у пацієнтів, які хворіли COVID-19 через 8-12 місяців та мали неуточнену ХХН. За допомогою методу кластерного та класифікаційного аналізу визначено основні чинники для

діагностики та прогнозування прогресуючого перебігу ХХН (TGF- β_1 сечі, VEGF сечі, β_2 м сечі).

Практичне значення роботи

Сформульовані основні наукові положення у дисертаційному дослідженні Горбан Богдани Василівни є практично цінними. На підставі отриманих результатів виявлено додатково до загальноклінічних, основні неінвазивні критерії прогресування ХХН у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу: зниження доплерографічних показників відносно норми: Vs нижче 15%; Vd нижче 45%; підвищення IR більш, як на 40%. Результати роботи дозволяють з метою діагностики прогресуючого перебігу ХХН та вчасної корекції лікування, рекомендувати визначення вмісту ТФР- β_1 сечі, VEGF сечі, β_2 м сечі у всіх післяковідних хворих на ХХН та вважати їх основними маркерами прогресування та негативного прогнозу перебігу ХХН при наявності виявлених автором критеріїв прогресування ХХН: зростання у 2 рази вмісту ТФР- β_1 сечі; зростання в 1,5 рази VEGF сечі. При зростанні β_2 м сечі у 2 рази перевагу слід надавати діагнозу ТІН. Наявність хронічної хвороби нирок у пацієнтів є безумовною умовою включення хворих у дослідження для створення у майбутньому моделей відносно стратифікації ризику для COVID-19.

Впровадження результатів дослідження в практику

Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, зокрема у практику роботи нефрологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП "Путильська багатопрофільна лікарня", терапевтичне відділення КНП " Сторожинецька багатопрофільна лікарня", відділення амбулаторного діалізу МЦ ТОВ "Еврика Медікал Фаундейшн", Національний науковий центр трансплантації та хірургії ім. О.О. Шалімова відділення трансплантації нирки, а також у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету та кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (лекції та практичні заняття), про що засвідчують відповідні акти впровадженень.

15. Відповідність змісту дисертації вимогам, що пред'являються на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Горбан Богдани Василівни на тему «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» є завершеним самостійним науковим дослідженням здобувачки, в якому містяться нові науково обґрунтовані результати проведених досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі медичних наук – медицина: підвищення якості діагностики та прогнозування хронічної хвороби у хворих, що перенесли коронавірусну хворобу середнього ступеня важкості на підставі вивчення особливостей клініко-інструментальних та біохімічних досліджень.

Висновок

Дисертаційна робота Горбан Богдани Василівни повністю відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 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», Постановою Кабінету Міністрів України від 19.05.2023 року № 502 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів» та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 року № 40 і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Засідання рекомендує Горбан Б.В. звернутися до Вченої ради Буковинського державного медичного університету з письмовою заявою про утворення разової ради.

Голосували «За» – 35 із 35 присутніх.

Голова засідання
проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
та міжнародних зв'язків Буковинського
державного медичного університету,
д.мед.н., професор

 **Оксана ГОДОВАНЕЦЬ**

Підпис	<i>Годованець</i>
засвідчую:	<i>О</i>
Начальник відділу кадрів Буковинського державного медичного університету	



Григоренко Людмила

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Зуб ЛО, Горбан БВ, Буздуган Ю. Морфофункціональні властивості еритроцитів як маркер прогресування уражень нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):106-11. **(Фахове видання України)**. doi. 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.17 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
2. Зуб ЛО, Горбан БВ. Динаміка вмісту β 2-мікроглобуліну крові та сечі у хворих з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(3):16-21. **(Фахове видання України)**. doi. 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.03 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
3. Горбан БВ. Ураження нирок в осіб, які перенесли коронавірусну хворобу: стан проблеми сьогодні. Буковинський медичний вісник. 2022;26(4):68-71. doi: 10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.12. **(Фахове видання України)**. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
4. Zub LO, Horban BV, Kulachek VT. The link between moderate COVID-19 and delayed manifestation of glomerulonephritis: Insights from cluster analysis of TGF- β 1 and VEGF levels. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2024;1:35-41. doi: 10.31450/ukrjnd.1(81).2024.05 **(Scopus, Q4)**. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку)*.
5. Горбан БВ, Зуб ЛО. Маркери прогнозування маніфестації гломерулонефриту у постковідних пацієнтів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(2):116-21. doi: 10.24061/2413-

4260.XIV.2.52.2024.17 (*Scopus, Q4*). (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Horban BV. Covid-19 and chronic kidney disease. Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).
7. Горбан БВ, Зуб ЛО. Дисбаланс окиснювально-відновних процесів у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Наука, освіта і суспільство: актуальні проблеми теорії та практики»; 2023 Бер 10; с.32. м. Кропивницький. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).
8. Горбан БВ. Стан хворих на хронічну хворобу нирок та коронавірусна хвороба. Матеріали Х Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених; 2023 Кві 04,05,06,07; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет, с.267. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).
9. Горбан БВ, Зуб ЛО. Характеристика вмісту β_2 мікроглобуліну крові та сечі з ураженням нирок, які перенесли коронавірусну хворобу. Міжнародна науково-практична конференція «Наука, освіта технології і суспільство в ХХІ столітті: наукові ідеї та механізми реалізації»; 2023 Кві 11.04.2023; Житомир, с.35 (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).
10. Зуб ЛО, Горбан БВ. Віддалені наслідки медикаментозного лікування коронавірусної хвороби у хворих на хронічну хворобу нирок. Матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та в профілактиці з позицій доказової медицини»;

Лист 9-10.11.2023 Вінниця, с.64.

11. Горбан БВ. Характеристика вмісту трансформуючого фактору росту-бета у хворих на хронічну хворобу нирок, які перенесли коронавірусну хворобу: Матеріали 105-ї підсумкової наук. конф. професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; Лют 6,8,13 2024; Чернівці, с. 155-6. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*
12. Zub LO, Horban BV. COVID-19 as trigger factor for the development of glomerulonephritis. XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; Apr 22-24 2024, Sofia. Bulgaria, с.163-4 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*
13. Zub LO, Horban BV. Morpho-functional properties of erythrocytes as a marker of the progress of kidney injuries in patients who had coronavirus disease. XVI international Science Conference «Trends in the development of science and teaching methods»; May 20-22, Athens. Greece 2024, с.233-4 *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез).*
14. Зуб ЛО, Горбан БВ. Доповідь «Еволюція ураження нирок у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу» 2024 Жов 5-6, м. Чернівці, Національна конференція «Нефрологія, діаліз, трансплантація нирки: up to date» (доповідь)