

ВІДГУК
офіційного опонента

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України Бабінець Лілії Степанівни на дисертаційну роботу Соколової Інеси Іллівни на тему: «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генетичних маркерів», подану до офіційного захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.092 при Буковинському державному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

1. Ступінь актуальності обраної теми. Актуальність теми дисертаційної праці Соколової Інеси Іллівни «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генетичних маркерів» є беззаперечною через надзвичайну актуальність проблем, які вивчалися дисертанткою. Здобувачка зробила внесок до розробки проблеми коморбідності, що являє собою наявність одного або декількох захворювань, крім первинного захворювання, які можуть бути спричинені або безпосередньо пов'язані з основним захворюванням. У сучасній медичній літературі категорія коморбідності визначається у вигляді наявності у пацієнта не менше двох розладів, кожний з яких може вважатися самостійним і діагностуватися незалежно один від одного. Однак наукою і практикою встановлено, що коморбідність – це не просто поєднання декількох хвороб, вона передбачає наявність нових механізмів розвитку хвороб, додаткової клінічної картини, ускладнень і перебігу, не властивих основній хворобі, а також суттєвий вплив на якість і тривалість життя. Актуальність поєданого перебігу захворювань пов'язано із тенденцією до постарішання населення. Кількість захворювань має пряму кореляцію з віком. Середня кількість захворювань на одного пацієнта - від $5,2 \pm 1,7$ у групі 60–65 років до $5,8 \pm 1,8$ — у групі 81–85 років. Крім того, маємо тенденцію до диференціації лікарів-спеціалістів і концентрації їхніх знань та професійної діяльності згідно з протоколами і стандартами щодо окремих найпоширеніших хвороб. Реальна відсутність командного

принципу діагностики та лікування, а також недостатня кількість нормативних документів щодо поєднання та коморбідності хвороб організму людини властива і на міжнародному рівні, і в Україні. Не секрет, що обмеженою є кількість фундаментальних досліджень щодо механізмів розвитку, обґрунтування та прогнозування коморбідності. Здебільшого вона діагностується за фактом клінічно реалізованої маніфестації. За цим стоїть і проблема поліпрагмазії внаслідок поліморбідності, що призводить до розвитку системних і небажаних ефектів лікарських засобів. Ризик виникнення побічних ефектів на фоні призначеного лікування у пацієнтів похилого віку в 5–7 разів вищий, ніж у пацієнтів молодого віку, а при призначенні ≥ 3 препаратів він зростає в ≥ 10 разів. Негативна реакція пацієнтів похилого віку на поліпрагмазію зумовлена віковими змінами функцій внутрішніх органів, що негативно впливає на фармакокінетику лікарських засобів. Ці проблеми піднімає авторка даного наукового дослідження, що свідчить про його своєчасність. Крім того, дисертантка Соколова І.І. досліджує надзвичайно поширені нозології, які являють важливі медико-соціальні проблеми сучасної медицини.

Остеоартроз (ОА) є одним із найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань, що займає перше місце за частотою серед хвороб опорно-рухового апарату. Ця патологія є серйозною медико-соціальною проблемою через високий рівень захворюваності та інвалідизації. Зокрема, ОА спричиняє значне зниження якості життя пацієнтів, що потребує комплексного підходу до лікування та профілактики. У зв'язку з цим, вивчення цього захворювання має велике значення для медичної науки та практики. За різними оцінками, дане захворювання вражає приблизно 15-20% дорослого населення. Зокрема, його частота збільшується з віком, і до 70 років може бути діагностований у більше ніж 30-40% населення. В свою чергу поширеність зростає не тільки через старіння населення, а й через такі фактори, як малорухомий спосіб життя, ожиріння, травми суглобів і генетична схильність. Дослідження останніх років вказують на зростаючу цікавість до коморбідності при ОА. Проте біологічні механізми ризику розвитку супутніх захворювань у пацієнтів залишаються недостатньо вивченими. Визначення факторів ризику коморбідних патологій є

надзвичайно важким завданням через те, що ОА має різні загальні фактори ризику для різних захворювань.

Артеріальна гіпертензія (АГ) займає перше місце за розповсюдженістю серед неінфекційних захворювань і становить серйозну медико-соціальну проблему внаслідок високого рівня смертності, інвалідизації, а також у зв'язку з високим рівнем захворюваності. В Україні АГ діагностовано у 32,2 % дорослого населення, показник поширеності її в міській популяції становить 29,6 % як у чоловіків, так і у жінок. У сільській популяції поширеність вища – 36,3 %, в тому числі серед чоловіків – 37,9 %, серед жінок – 35,1 %. Наявність АГ підвищує ризик загальної смертності в 4,5 рази у чоловіків та в 2,0 рази у жінок. Також сьогодні хворі на АГ часто зустрічаються із проблемами поліпрагмазії, негативного впливу розладів психоемоційного стану на лікування хворих, низької ефективності монотерапії АГ, а також низької прихильності до лікування АГ взагалі. Важливим фактором є те, що близько 45% хворих людей не знають, що вони мають високі цифри артеріального тиску (АТ). Це часто є причиною пізньої діагностики АГ, що й призводить до виникнення ускладнень з боку органів-мішеней, які спричинюють високий рівень смертності від серцево-судинних захворювань, а в Україні він становить понад 63% випадків. На даний момент в Україні налічується 10,5 млн пацієнтів з АГ. Це відбувається на тлі пандемії цукрового діабету (ЦД) - 2 млн хворих з ЦД (без Криму та анексованих територій Донецької та Луганської областей) АГ, і ці цифри мають тенденцію до зростання. За даними ВООЗ, у світі ж на АГ страждають більше 1,5 млрд людей, 422 млн – на цукровий діабет, що щороку забирає 1,5 млн життів. Дослідження коморбідності даних захворювань роблять актуальність даної роботи надзвичайною, причому робота носить предикторний характер і профілактичну спрямованість.

Використання вітаміну D в якості лікувального засобу, який досліджується при даній коморбідності, підсилює практичну значимість і своєчасність проведення дослідження.

Дисертаційна праця одночасно є глибоко патогенетичною, інноваційною у плані вивчення метаболічних змін, мінерального обміну, молекулярногенетичних маркерів (генотипів поліморфізму BsmI гена VDR) формування і прогресування остеоартрозу у коморбідності із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, що є цінним для подальшого формування ефективних програм лікування та профілактики для корекції патогенетичних чинників.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача. Дисертаційна робота здобувача Соколової Інеси Іллівни виконана відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини за темами: «Генетичні, метаболічні аспекти запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер державної реєстрації – 01.12U003546 від 01.01.2012 – 31.12.2016рр.); «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер державної реєстрації – 0117U002353 від 01.01.2017 – 31.12.2021рр.); «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (номер державної реєстрації – 0122U002209 від 01.01.2022 – 31.12.2026рр.). Здобувачка є співвиконавцем одного із фрагментів зазначених тем.

Мета та завдання дисертаційної роботи чітко сформульовано та спрямовано на підвищення ефективності ранньої діагностики, прогнозування, оцінки ризиків та покращення лікувально-профілактичних заходів.

Відбір хворих було здійснено опираючись на критерії включення/виключення; діагнози виставляли відповідно до сучасних вітчизняних та європейських рекомендацій. Використані методи дослідження є сучасними, достовірними, об'єктивними і не викликають сумнівів.

Сформульовані у дисертації роботі положення та висновки достатньою мірою обґрунтовані, базуються на ретельно статистично опрацьованому

фактичному матеріалі, наведеному в роботі та базуються на достатньому клінічному матеріалі (110 хворих на остеоартроз та 30 практично здорових осіб), повністю висвітлюють отримані результати, відповідають головній меті та завданням. Статистично опрацьований масив даних наведено у 30 таблицях та 24 рисунках та повністю розтлумачено здобувачкою.

Здобувачка застосовувала сучасні статистичні методи обробки даних, що дозволило оцінити отримані результати дослідження з позицій доказової медицини. Аналіз результатів та сформульовані наукові положення є достовірними, чітко сформульованими та добре аргументованими.

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, з яких 5 статей у науковому фаховому виданні України; 2 статті у науковому виданні держав, що входять до Європейського Союзу; 7 тез у матеріалах конференцій; 2 патенти на корисну модель, 3 раціоналізаторські впровадження.

3. Новизна представлених результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. У своїй дисертаційній праці здобувачка доповнила та обґрунтувала особливості клінічного перебігу (симптомів, скарг, фізичного функціонування) у хворих на ОА колінних суглобів із коморбідними АГ та ЦД типу 2 і їх вплив на якість життя. Доповнено наукові дані щодо вікових і гендерних особливостей формування ОА та встановлено зростання тягаря коморбідності в аспекті діагностики та лікування.

Вперше проведено визначення рівня вітаміну D та стану мінерального обміну у хворих на ОА за умов коморбідності та з урахуванням поліморфізму BsmI гена VDR.

Здобувачкою було доповнено розуміння патогенетичного взаємообтяження ОА, АГ та ЦД 2 за участі порушень вуглеводного обміну, ліпідного спектру крові, показників запалення, порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та змін функціонального стану ендотелію із урахуванням генотипів поліморфізму BsmI гена VDR.

Обґрунтовано доцільність і доведено ефективність застосування холекальциферолу у дозі 6000 МО тривалістю 3 місяця до базового лікування із покращенням функціональної здатності суглобів на тлі зменшення клінічних симптомів (KOOS) та зростання фізичних та психологічних компонентів показника якості життя (MOS SF-36). Вперше продемонстровано антиоксидантні властивості холекальциферолу та його позитивний вплив на вуглеводний обмін, дисліпідемію, прозапальні цитокіни, функцію ендотелію та зазначено особливості корекції із врахуванням коморбідності та генотипів поліморфізму гена рецептора вітаміну D.

Матеріали дисертаційної праці апробовано на наукових вітчизняних та міжнародних конференціях згідно тематики дослідження та опубліковані у вітчизняних та зарубіжних наукових медичних друкованих та інтернет-виданнях.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Здобувачкою за темою дисертації здійснено значне опрацювання вітчизняних та зарубіжних публікацій, список використаної літератури складається з 273 джерел.

Отримані результати, положення та висновки Соколової Інеси Іллівни ґрунтуються на чітко сформульованій меті та завданнях дослідження, ретельному відборі та обстеженні учасників дослідження, використанні сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження (клінічні, біохімічні, спектрофотометричні, колориметричні, імуноферментні, інструментальні), застосуванні відповідних статистичних методів обробки інформації, що дало

Сформовані у дисертації положення, висновки та рекомендації базуються на достатньому клінічному матеріалі із використанням сучасних, інформативних методів дослідження, які відповідають поставленій меті та завданням. Проведені дослідження схвалені Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету на етапі планування

та завершення і відповідають міжнародним вимогам GLP, GCP проведення досліджень за участю людини та Хельсінської декларації про права людини та біомедицину. Статистична обробка матеріалу, котра проведена з використанням сучасних методів статистичного аналізу є переконливою, результати високо достовірними, на підставі чого автор доводила основні положення дисертації і зробила обґрунтовані висновки. Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, а висновки є логічним завершенням отриманих результатів. Факти, які б свідчили про недостовірність наведеної в дисертації інформації не виявлені.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Дисертаційна робота здобувачки є самостійною науковою працею. Разом з науковим керівником було сформовано тему, визначено мету, завдання та методи дослідження. Самостійно проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, патентний пошук за темою дисертаційної праці. Дисертантом самостійно проведено підбір хворих згідно критеріїв включення та виключення, опитування, виконано біохімічні, інструментальні, імуноферментні методи дослідження, контроль у лікувальному процесі та диспансерне спостереження після виписки із стаціонару. Самостійно провела статистичне опрацювання отриманих результатів та їх аналіз. Здобувачкою самостійно написано, оформлено та проілюстровано всі розділи наукової роботи. У написанні наукових праць не використовувалися дослідження, ідеї співавторів. При представленні отриманих результатів у наукових працях, опублікованих у співавторстві, основна частка праці, а також ідея належать особисто автору. Це все підтверджує ретельне оволодіння методиками наукової праці, а також відповідної кваліфікації, що необхідна при виконанні дослідницької роботи.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Проведене здобувачкою молекулярно-генетичне дослідження та отримані результати дозволили поглибити розуміння патогенезу ОА із коморбідними АГ та ЦД типу 2 і виникнення вітамінодефіциту D з урахуванням генотипів

поліморфізму BsmI гена VDR. Таким чином, теоретичне значення результатів дослідження не викликає сумніву.

Науково-практичне значення результатів дисертаційної роботи для працівників галузі охорони здоров'я дозволяє поглибити уявлення про вікові та гендерні особливості формування коморбідних процесів, їх обтяжливий вплив на важкість перебігу, прогресування, розвиток ускладнень.

Розроблено ефективне доповнення до існуючих стандартів лікування хворих на ОА у вигляді додаткового застосування препарату холекальциферолу та рекомендовано визначення генотипу поліморфізму BsmI гена VDR, адже з'ясовано, що наявність несприятливого алелю А призводить до погіршення клінічного перебігу та персоніфікованого підходу в лікуванні та профілактиці.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна праця Соколової Інеси Іллівни побудована традиційно, викладена на 230 сторінках машинопису та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Анотація дисертаційного дослідження, викладена українською та англійською мовами, у стислій формі відображає основні наукові положення та результати дисертації, що вдало демонструє цінність і сутність наукового дослідження, елементи наукової новизни і практичної значущості.

У **вступі** чітко та лаконічно висвітлені актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, а також зазначено про особистий внесок науковця та інформацію про гідну апробацію матеріалів дисертації на вітчизняних та міжнародних науково-практичних заходах, висвітлено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувачки, результати апробації та публікації за темою дисертації, а також обсяг і структуру дисертації.

Розділ «Огляд літератури» містить 7 підрозділів, які ґрунтовно висвітлюють сучасні уявлення про розвиток та прогресування ОА тлі коморбідності та із урахуванням молекулярно-генетичних аспектів, а

також сучасні методи діагностики та прогнозування ОА, АГ та ЦД типу 2. Здобувачка опрацювала достатню кількість сучасних літературних джерел, як вітчизняних, так і зарубіжних публікацій. Огляд літератури детально обґрунтовує необхідність виконання дослідження і відповідає дизайну дисертаційної роботи. Для його написання авторка використала сучасні наукові публікації, більшість із яких англomовні і в основному опубліковані впродовж останніх 5 років. При написанні даного розділу дисертанткою опрацьовано достатню кількість сучасних літературних першоджерел як і вітчизняних, так і зарубіжних науковців. Контент розділу свідчить про високий інтелектуальний рівень дисертантки і вміння оперувати науковими даними.

Розділ «Матеріал та методи дослідження» сформовано із 5 підрозділів, де наведено характеристику клінічного матеріалу. Всі дослідження проводилися з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Наведено відомості щодо застосованих методів дослідження (клінічних, молекулярно-генетичних, лабораторних, інструментальних та статистичних). Обґрунтовано принцип формування груп, представлено критерії включення та виключення із дослідження. Авторка вказує нормативні документи та клінічні настанови, за якими проведено верифікацію діагнозів. Описано методи дослідження лабораторних показників. Методологія, яку обрала дисертантка, дозволила комплексно та об'єктивно підійти до вирішення завдань дисертаційного дослідження.

Результати власних досліджень представлено в «Розділах 3, 4, 5, 6, 7», в яких розкриваються клінічно-демографічні, метаболічні, генетичні аспекти важкості перебігу, впливу їх на якість життя та функціональну спроможність колінних суглобів із урахуванням коморбідності, недостатності/дефіциту вітаміну D та поліморфізму гена рецептора вітаміну D (BsmI, VDR). Розкрито ефективність застосування холекальциферолу у дозі 6000 МО тривалістю 3 місяці та запропоновано профілактичний підхід.

У розділі 3 «Якість життя хворих на остеоартроз, артеріальну гіпертензію та цукровий діабет типу 2. Стан колінних суглобів з обтяжливою коморбідністю» авторка встановила, що ОА за наявності коморбідної АГ та ЦД 2 формує значний вплив на якість життя, що проявляється збільшенням інтенсивності болю, погіршення симптоматики та ускладнення функціонування, що має негативний вплив на стан фізичного здоров'я та психосоціального добробуту. Зниження рольового функціонування та загального стану здоров'я, відповідно негативно відображається на соціальному функціонуванні. Крім того, стає зрозумілим наявний зв'язок між обтяженим фізичним здоров'ям та емоційним станом інтерв'юера. Вищевказані дані змінюють уявлення про розвиток захворювання та вимагають підбір адекватного та ефективного лікування ОА із коморбідністю та пояснюють необхідне рутинне скринінгове дослідження опитувальниками MOS SF-36 та KOOS з метою своєчасної корекції виявлених змін

У розділі 4 «Концентрація вітаміну D та стан мінерального обміну у хворих на остеоартроз із коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2» було констатовано, що вітамін D не є єдиним патогенетичним чинником в формуванні, розвитку та прогресуванні ОА, однак, отримані результати свідчать про його участь в патологічних процесах, що погіршує перебіг та ефективність базового лікування. Крім того, виявляється зв'язок між коморбідністю та негативним статусом вітаміну D і дисбалансом кальцій-фосфорного обміну, що відповідно виникає на тлі порушення рівноваги між тригерною активністю стрес-стимулюючих чинників та неспроможністю захисних механізмів, що призводить до виснаження компенсаторних механізмів та порушення регуляції обміну мікроелементів.

У розділі 5 «Ліпідний обмін, оксидантно-протиоксидантний гомеостаз, цитокіновий статус, функціональний стан ендотелію у хворих на остеоартроз із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2», авторкою встановлено, що у пацієнтів з ОА, які обтяжені коморбідними АГ та ЦД2, інтенсивно наростає явище дисліпідемії та достовірно на 70% (II група) і на 75,64% (III група) відповідно до ПЗО ($p < 0,05$) зріс показник індексу

атерогенності, що не дозволяє концентрувати увагу лише на ОА, адже пацієнти володіють високим рівнем кардіо-васкулярного ризику, що можуть призвести до серцево-судинних катастроф. Спостерігаємо достовірне зростання ЗХ ЛПНЩ, а саме: на 60,60% в II групі та на 78,35% в III групі до групи контролю ($p < 0,05$) та на 36,90% і 52,03% до показників ОА, що не обтяжений АГ та ЦД2 ($p < 0,05$) та на нашу думку, значно впливає на ендотеліальну NO-синтазу, знижуючи активність та біодоступність NO та формуванням ЕД з порушенням мікроциркуляції та адекватного кровопостачання кістки. Оскільки дисліпідемія пов'язана з хронічним запаленням низького ступеня достовірно зросли показники активності біологічного запального процесу, СРБ та ШОЕ ($p < 0,05$). Спостерігали вірогідно вищі показники прозапального цитокіну ІЛ-6 у 5,3 рази (III група), у 3,1 рази (II група) та у 2,2 рази (I група) до показників ПЗО ($p < 0,05$).

Середній вміст МА плазми та еритроцитів був вірогідно у 1,4 та 1,3 відповідно вище у хворих на ОА без супутньої патології до показників ПЗО ($p < 0,05$). В крові досліджуваних пацієнтів із коморбідністю рівень МА плазми був вище у хворих на ОА, АГ у 1,6 рази, а у пацієнтів з ОА, АГ та ЦД2 у 2,1 рази порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) та еритроцитах був також вірогідно вище у 1,5 рази (II група) та у 2,1 рази (III група) порівняно з контролем ($p < 0,05$). На нашу думку, ці процеси свідчать про активування системи ПОЛ та участь ОС в патогенезі ОА, що посилюється за наявності супутніх АГ та ЦД2. Концентрація антиоксиданта ГВ була достовірно нижче до групи контролю ($p < 0,05$), а рівні ГП та Г-S-T достовірно нижче ($p < 0,05$), що свідчить про напруження компенсаторних механізмів антиоксидантного захисту.

Розділ 6 «Перебіг остеоартрозу з урахуванням поліморфного варіанту BsmI гену VDR» здобувачка довела, даними генетичного тестування та генотипування поліморфізму BsmI гена VDR було виявлено, що серед досліджуваних пацієнтів найчастіше зустрічався несприятливий алель А. При цьому алелю виявлялася найбільша частота коморбідних патологій (АГ та ЦД2) у 65% випадках. Генотипу AA асоціюється з РС II та III та ФНС II. Наявність алеля А на тлі недостатності чи дефіциту вітаміну D може бути взаємно

пов'язана із вищим ризиком ураження колінного суглобу та порушенням його функції. Показник концентрації вітаміну D вірогідно у 1,8 рази нижче з генотипами AA до ПЗО ($p < 0,05$). Достовірні зміни у мінеральному обміні, із підвищеним рівнем ПТГ на тлі недостатності вітаміну D, що призводить до порушення кальцій-фосфорного гомеостазу ($p < 0,05$). Відзначаємо наявність компонентів МС, а саме: інсулінорезистентність, однак у носіїв несприятливого алелю А показник перевищував фізіологічну норму та був вірогідно у 5,6 рази вище до показників ПЗО ($1,28 \pm 0,14$, $p < 0,05$) та у 2,6 рази вище до показників із генотипом GG ($2,84 \pm 0,36$, $p < 0,05$). ІА перевищував фізіологічну норму ($ІА < 3$) серед усіх генотипів та показник ПЗО ($p < 0,05$). Відповідно достовірно зростали показники ЗХ ЛПНЩ на 48,75% з генотипом AA до ПЗО ($2,05 \pm 0,13$, ммоль/л, $p < 0,05$) та на 15% до генотипу GG ($3,49 \pm 0,2$, ммоль/л, $p < 0,05$). Ці зміни свідчать про наявність дисліпідемії та високий кардіоваскулярний ризик та ускладнення перебігу не лише ОА, а й АГ, ЦД2. Відповідно бачимо вірогідне зниження концентрації NO та підвищення ET-1 ($p < 0,05$) із прогресуючим розвитком ЕД і підтриманням хронічного запалення. Показник рівня ІЛ-6 достовірно зріс у всіх досліджуваних групах до ПЗО: з генотипом AA у 4,5 рази, GA у 3,4 рази та GG у 3 рази ($p < 0,05$). Спостерігаємо достовірний зріст МА плазми та еритроцитів ($p < 0,05$) на тлі порушення процесів антиоксидантного захисту. Рівень ГВ вірогідно у 1,5 рази нижче з генотипом AA до ПЗО ($0,95 \pm 0,04$, ммоль/л, $p < 0,05$). Г-S-T вірогідно вище у 1,7 рази з генотипом AA, у 1,4 рази з GA, у 1,2 рази з GG до показників ПЗО ($p < 0,05$) та ГП був вірогідно вище з генотипом AA у 1,5 рази, з генотипом GA і GG у 1,4 рази ($p < 0,05$).

У розділі 7 «Динаміка ефективності клінічних та лабораторних показників у хворих на остеоартроз, артеріальну гіпертензію та цукровий діабет типу 2 під впливом лікування» авторка дійшла висновку, що застосування холекальциферолу у дозі 6000 МО тривалістю 3 місяці в комплексі з базовим лікуванням, сприяло зменшенню клінічних проявів у пацієнтів із остеоартрозом обтяженим коморбідними артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2, зокрема зниження вираженості, інтенсивності та частоти болю, скутості, обмеженості рухів в уражених колінних суглобів та

крепітації (зі слів респондентів). Крім того, пацієнти які були носіями несприятливого генотипу AA, через 3 місяці демонстрували показники вірогідно вище ніж на початку лікування, однак були нижче до генотипу GG і GA та не завжди досягали показників фізіологічної норми. На нашу думку, пацієнтам з OA, які є носіям несприятливого алелю A поліморфізму BsmI гену VDR варто продовжити терапевтичне застосування холекальциферолу ще на 1 місяць, з подальшим повторним біохімічним скринінгом. За умови досягнення нормальних значень показників рекомендувати профілактичну дозу холекальциферолу у дозі 2000 МО в осінньо-весняний період.

Завершується дисертаційна праця аналізом та узагальненням отриманих даних, який містить стислий виклад основних положень дисертації, порівняння власного фактичного матеріалу з результатами світових досліджень.

Здобувачкою представлено висновки, що відповідають завданням та впливають із результатів дослідження, обґрунтовані і достовірні, відрізняються новизною.

Список використаних джерел налічує 273 найменування, з яких 215 латиницею, сформовано відповідно до Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 "Про затвердження Вимог до оформлення дисертації" додатку 3 (із змінами та доповненнями, внесеними згідно з Наказом МОН №759 від 31.05.2019 та Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року №167 "Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії").

Роботу завершують додатки, де наведено список публікацій здобувачки, опитувальники MOS SF-36 та KOOS та 10 актів упроваджень у практичну охорону здоров'я та навчальний процес.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дослідження впроваджено в роботу ревматологічного відділення обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецької обласної клінічної лікарні», комунального некомерційного підприємства «Сторожинецької багатопрофільної лікарні інтенсивного

лікування» Чернівецької області, комунального некомерційного підприємства «Снятинської багатопрофільної лікарні» Івано-Франківської області, комунального некомерційного підприємства «Дунаєвецької багатопрофільної лікарні», комунального некомерційного підприємства «Городоцької міської багатопрофільної лікарні» Хмельницької області, а також у освітній процес кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету про що засвідчують акти впровадження.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає. В роботі представлено достатня кількість таблиць та рисунків, які чітко віддзеркалюють результати досліджень та допомагають сприйняттю великої кількості матеріалу. В тексті виявляються невдало оформлені граматичні конструкції та пунктуаційні помилки, дублювання показників з таблиць у тексті, однак вищезазначене суттєво не впливає на практичне та теоретичне значення наукової праці.

У ході проведення наукової дискусії хотілося б отримати відповідь на декілька питань:

1. Чому для дослідження Вами було обрано ген VDR та його поліморфізм BsmI? Де Вами було проведено молекулярно-генетичне дослідження?

2. У своїй роботі Ви вказуєте асоціацію змін показників мінерального обміну у хворих на остеоартроз із артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом типу 2. На Вашу думку, як гіповітаміноз D впливає на перебіг коморбідного остеоартрозу?

10. Відсутність порушень академічної доброчесності.

Експертиза на наявність плагіату в дисертаційній праці Соколової Інеси Іллівни, виконана у Буковинському державному медичному університеті за допомогою програмного забезпечення "Antiplagiarism", засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (95,07 %), що дозволяє стверджувати відсутність порушень академічної доброчесності в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна праця Соколової Інеси Іллівни на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та диференційоване лікування остеоартрозу у поєднанні з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом типу 2 з урахуванням генетичних маркерів», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, в ході виконання якої були вирішені мета та завдання дослідження з чітким формулюванням висновків та практичних рекомендацій. Робота, представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії, відповідає вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи, затверджених наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року. За актуальністю, об'ємом дослідження та науково-практичним значенням наукова праця відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Соколова Інеса Іллівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри терапії та
сімейної медицини
медичного факультету Тернопільського
національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського

Лілія БАБІНЕЦЬ

