

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, доцента
Галабіцької Ірини Михайлівни, доцента закладу вищої освіти кафедри
терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
на дисертаційну роботу **Раці Вероніки Володимирівни** на тему:
**«Клінічно-патогенетичні особливості та лікування хронічного
панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом»**, подану у спеціалізовану вчену
раду Д 76.600.02 Буковинського державного медичного університету МОЗ
України, з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації на
здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук за науковою спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби»

Актуальність обраної теми дисертації

Хронічний панкреатит (ХП) характеризується тривалим рецидивуючим перебігом із поступовим формуванням структурної перебудови та функціональної недостатності підшлункової залози. Прогресування патологічного процесу може супроводжуватися больовим синдромом, порушеннями травлення, екзо- та ендокринною дисфункцією, метаболічними розладами і, як наслідок, істотним зниженням якості життя. Значна тривалість захворювання, потреба у постійному лікуванні та ризик ускладнень зумовлюють його вагомe медичне та соціальне значення.

Гіпотиреоз належить до поширених ендокринних захворювань у світі та характеризується широким спектром системних проявів. За сучасними даними, його поширеність у світовій популяції становить від 0,3 до 12% залежно від популяції та йодного забезпечення, при цьому захворювання частіше виявляють у жінок і людей старшого віку.

Обрана тема для дослідження є актуальною. Сучасні клінічні дослідження підтверджують тісний взаємозв'язок між функціональним станом щитоподібної залози та перебігом панкреатиту. У пацієнтів із гострим

панкреатитом часто виявляються порушення функції щитоподібної залози: за даними сучасного дослідження, вони спостерігалися у 87,4% хворих. Вираженість зниження тиреоїдних гормонів і ТТГ зростала зі збільшенням тяжкості панкреатиту. Водночас низький рівень ТТГ при госпіталізації продемонстрував прогностичну цінність щодо розвитку помірно-тяжкого та тяжкого перебігу гострого панкреатиту.

Таким чином, поєднання ХП та гіпотиреозу може створювати умови для взаємного обтяження метаболічних і функціональних порушень, що потенційно впливає на клінічний перебіг захворювання, вираженість екзокринної та ендокринної недостатності підшлункової залози й ефективність лікування. Водночас механізми взаємодії цих патологічних станів залишаються недостатньо з'ясованими, що обґрунтовує необхідність їх подальшого комплексного вивчення.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами

Дослідження Раци В.В. проведено в межах планових науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, тематика яких відповідає напрямам дисертаційного дослідження, а саме: «Генетичні, метаболічні аспекти запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0112U003546, терміни виконання: 2012–2016 рр.); «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних та метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер державної реєстрації 0117U002353, терміни виконання: 2017–2021 рр.); «Клінічно-патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 0122U002209, терміни виконання: 2022–2026 рр.). У виконанні зазначених науково-дослідних робіт дисертантка брала участь як співвиконавиця.

Новизна та практична цінність основних наукових положень та одержаних результатів дослідження

Виявлено асоціації поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579) та рівня селенопротеїну Р із клінічними, метаболічними й гормональними характеристиками пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом. Доповнено наукові дані щодо особливостей порушень вуглеводного та ліпідного обміну, ферментативної активності та тиреоїдного статусу у хворих на ХП залежно від алельного стану *SEPP1* (rs7579).

Встановлені взаємозв'язки між генетичними особливостями *SEPP1* (rs7579), рівнем селенопротеїну Р та метаболічно-гормональними показниками, що можуть бути використані для персоніфікованої лікувальної тактики у пацієнтів із поєднаним перебігом ХП та гіпотиреозу.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів в публікаціях

Основні результати дисертаційного дослідження опубліковано у 22 наукових працях, серед яких 2 статті у фахових виданнях України, 2 публікації, представлені в наукометричній базі Scopus, 9 статей у зарубіжних наукових виданнях, 1 колективна монографія та 8 тез доповідей, оприлюднених у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конференцій, конгресів та з'їздів. За кількістю та характером публікацій результати роботи отримали достатнє наукове висвітлення, що відповідає вимогам щодо апробації та оприлюднення результатів дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій

Авторкою проведено обстеження 98 пацієнтів, серед яких 48 становили хворі на ХП у фазі загострення, а 50 – пацієнти з коморбідним перебігом ХП та гіпотиреозу. Порівняння отриманих даних здійснювали з результатами обстеження 30 практично здорових осіб. Таким чином, достатній обсяг клінічного матеріалу, використання комплексу сучасних клінічних,

лабораторних, біохімічних та генетичних методів дослідження, їх відповідність поставленим меті та завданням, а також застосування адекватних методів статистичного аналізу забезпечують належний науково-методичний рівень проведеного дослідження. Отримані результати є обґрунтованими та статистично достовірними, а сформульовані висновки і практичні рекомендації логічно випливають із результатів проведеної роботи та відповідають поставленим завданням. Це дозволяє вважати основні наукові положення дисертаційної роботи В.В. Раци достовірними та належним чином обґрунтованими.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практичну роботу закладів охорони здоров'я, а саме: ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»; КНП «Радивилівська центральна міська лікарня» Рівненської області; КНП «Городоцька міська багатoproфільна лікарня» Хмельницької області; поліклінічного відділення КНП «Снятинська багатoproфільна лікарня» Івано-Франківської області. Це свідчить про практичну спрямованість виконаної роботи та можливість застосування її результатів у реальних умовах медичної практики.

Проведений аналіз матеріалів дисертації дає підстави визнати отримані результати переконливими, а сформульовані авторкою наукові положення та висновки – аргументованими й такими, що узгоджуються з фактичними даними дослідження. Їх зміст повною мірою розкриває поставлену мету та послідовно відображає виконання визначених завдань дисертаційної роботи.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи становлять теоретичний і практичний інтерес для внутрішньої медицини, гастроентерології та ендокринології. Авторкою отримано нові дані щодо особливостей поєданого перебігу ХП та гіпотиреозу, а також встановлено значення змін вуглеводного і ліпідного метаболізму та селенового статусу у формуванні клінічно-функціональних характеристик коморбідної патології.

Теоретична значущість роботи визначається поглибленням сучасних уявлень про механізми взаємодії патологічних процесів у підшлунковій та щитоподібній залозах. Отримані результати дали змогу охарактеризувати взаємозалежність функціонального стану обох органів із метаболічними показниками, параметрами селенового гомеостазу та генетичними особливостями *SEPP1* (rs7579). Встановлені закономірності доповнюють існуючі концепції патогенезу коморбідного ХП та гіпотиреозу.

Практична значущість полягає у можливості використання отриманих даних для вдосконалення діагностичної та лікувальної тактики у пацієнтів із зазначеною коморбідністю. Запропоновано враховувати рівень селенопротеїну Р та генотип за поліморфізмом *SEPP1* (rs7579) при вирішенні питання щодо застосування селену в комплексній терапії. Такий підхід створює передумови для диференційованого вибору лікувальних заходів з урахуванням індивідуальних біохімічних і генетичних характеристик пацієнта.

Виявлені взаємозв'язки мають перспективне значення для подальших наукових розробок, спрямованих на з'ясування ролі селенозалежних механізмів у патогенезі поєднаної патології підшлункової та щитоподібної залоз, а також на вдосконалення підходів до діагностики, профілактики та лікування таких пацієнтів.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційний рукопис Раци В.В. оформлено відповідно до основних положень «Вимог до оформлення дисертації», затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. Роботу викладено українською мовою на 162 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 142 сторінки становить основний зміст.

Композиція дисертації є цілісною та послідовною і відповідає логіці реалізації поставленої мети. Рукопис містить анотації українською й англійською мовами, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, характеристику матеріалу та методів дослідження, розділи власних досліджень, розділ аналізу й узагальнення одержаних даних, висновки,

практичні рекомендації, список використаних джерел і додатки. Текст доповнено 38 таблицями та 21 рисунком, що забезпечують структуроване й наочне представлення основних результатів.

У вступній частині належним чином окреслено наукову проблему та її актуальність, визначено мету і завдання, об'єкт та предмет дослідження. Наведено характеристику застосованого методичного комплексу та обґрунтовано його відповідність поставленим завданням. Також висвітлено наукову новизну і прикладне значення одержаних даних, зазначено зв'язок роботи з тематикою наукових досліджень кафедри та подано інформацію щодо використання результатів у лікувальній практиці.

Окремі положення вступу присвячено особистому внеску здобувачки, апробації результатів та їх оприлюдненню на наукових заходах різного рівня. Наведені відомості засвідчують належну структурованість дисертаційної роботи та відповідність її змістового й технічного оформлення встановленим вимогам.

Анотація дисертаційної роботи Раци В.В. за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам до анотацій дисертаційних досліджень. У вступній частині авторка чітко окреслює наукову проблему, аргументує її актуальність, визначає мету та п'ять завдань, конкретизує об'єкт і предмет роботи. Наведені методичні підходи відповідають характеру дослідження та забезпечують можливість вирішення поставлених завдань.

Вступ дисертації містить характеристику отриманих результатів з позицій їх наукової новизни та практичного застосування, відомості про впровадження розроблених положень, а також інформацію щодо особистого внеску здобувачки. Окремо зазначено основні форми апробації результатів, перелік наукових публікацій за темою роботи, а також наведено дані про її структуру та обсяг. Таким чином, зміст вступу послідовно відображає ключові складові дисертаційного дослідження та дає змогу оцінити його спрямованість, методологічну основу і практичну орієнтованість.

Розділ I є ґрунтовним оглядом літератури, у якому висвітлено сучасний стан проблеми коморбідного перебігу ХП та гіпотиреозу. Авторка опрацювала значний масив вітчизняних і зарубіжних публікацій, зосередивши увагу на поширеності патології, механізмах її розвитку, клінічних проявах, діагностиці та підходах до лікування. У підрозділі 1.1 розглянуто клініко-патогенетичні аспекти поєднання захворювань підшлункової та щитоподібної залоз, можливі механізми їх взаємного впливу та чинники, що визначають перебіг коморбідного стану. Авторка зіставляє різні наукові погляди, визначаючи суперечливі та недостатньо вивчені питання. Підрозділ 1.2 присвячено селенопротеїну Р та генетичним детермінантам селенового обміну, зокрема поліморфізму *SEPP1* (rs7579). Проаналізовано біологічне значення селенопротеїну Р, його роль у селеновому гомеостазі та сучасні дані щодо впливу генетичних варіантів *SEPP1* на метаболізм селену і функціонування ендокринної та травної систем. У підрозділі 1.3 розглянуто можливості застосування препаратів селену в терапії пацієнтів із ХП та супутнім гіпотиреозом, біологічні ефекти селену, потенційні механізми його дії та питання вибору селеновмісних препаратів і режимів їх застосування. Загалом розділ має чітку логічну структуру. Матеріал не обмежується описом літературних джерел: авторка критично зіставляє результати досліджень, акцентує увагу на суперечностях і невирішених питаннях. Це забезпечує належне теоретичне підґрунтя для власного дослідження та обґрунтовує його актуальність.

Розділ II містить послідовний опис проведеної роботи. Авторкою представлено характеристику обстеженого контингенту, окреслено принципи формування клінічних груп і зазначено критерії відбору учасників. Розподіл пацієнтів за групами здійснено з урахуванням характеру досліджуваної патології, що забезпечило можливість коректного порівняння отриманих показників.

У розділі III представлено результати молекулярно-генетичного та клініко-лабораторного аналізу поліморфізму *SEPP1* (rs7579) у пацієнтів із ХП.

Проведено порівняльну оцінку клінічних, метаболічних і гормональних показників залежно від генотипу та алельного стану досліджуваного гена, зокрема у хворих із супутнім гіпотиреозом. Особливу увагу приділено взаємозв'язкам між генетичними характеристиками *SEPP1* (rs7579), показниками вуглеводного і ліпідного обміну, функціональним станом щитоподібної залози та рівнем селенопротеїну Р. Проведений кореляційний аналіз дозволив уточнити характер цих взаємозв'язків. Отримані результати доповнюють сучасні уявлення про роль селенозалежних механізмів у формуванні метаболічних і гормональних особливостей перебігу ХП, особливо за наявності гіпотиреозу. Матеріал розділу структуровано та наочно представлено в таблицях і графічному матеріалі, результати піддано відповідному статистичному аналізу. Комплексна оцінка генетичних, клінічних і лабораторних характеристик дала змогу охарактеризувати розподіл генотипів та алелів *SEPP1* (rs7579) і визначити їхні взаємозв'язки з особливостями перебігу ХП та супутнього гіпотиреозу.

Розділ IV дисертаційної роботи присвячений аналізу терапевтичної відповіді у пацієнтів із ХП з урахуванням генетичного варіанта *SEPP1* (rs7579). Авторкою проведено порівняльну оцінку стану хворих до та після лікування за основними клінічними проявами, показниками ферментативної активності, метаболічного профілю та функціонального стану щитоподібної залози. Особливу увагу приділено зіставленню результатів терапії залежно від генотипу *SEPP1* (rs7579), що дало змогу оцінити можливу залежність терапевтичної відповіді від генетичних характеристик пацієнтів. Результати систематизовано у таблицях і рисунках та проаналізовано із застосуванням відповідних статистичних методів. Отримані дані мають практичне значення, оскільки вказують на доцільність врахування генетичних особливостей пацієнтів при виборі лікувальної тактики за коморбідного перебігу ХП та гіпотиреозу. Матеріал розділу викладено послідовно, результати достатньо аргументовані. Змістових зауважень до розділу немає.

У розділі V результати власного дослідження розглянуто в контексті сучасних наукових даних та зіставлено з результатами вітчизняних і зарубіжних дослідників. Вдалим є комплексний підхід до їх інтерпретації, за якого клінічні прояви ХП оцінюються у взаємозв'язку з метаболічно-гормональними характеристиками, показниками селенового статусу та генетичним варіантом SEPP1 (rs7579). Це дозволяє сформулювати цілісне уявлення про можливі механізми взаємодії досліджуваних чинників при поєднанні ХП із гіпотиреозом. Розділ засвідчує належний рівень аналітичного опрацювання матеріалу, самостійність наукових суджень і здатність до комплексного узагальнення результатів дослідження.

Розділи «Висновки» та «Практичні рекомендації» адекватно відображають результати виконаної роботи. Наведені положення узгоджуються з отриманими фактичними даними, розкривають результати вирішення поставлених завдань і відповідають меті дисертації. Висновки є логічним завершенням дослідження, а їх формулювання чітко відображають зв'язок між отриманими результатами та науковою новизною роботи. Основні положення дисертації достатньо повно представлені у публікаціях авторки, що підтверджує належну апробацію результатів.

Список використаних джерел оформлено відповідно до чинних вимог. Він охоплює актуальні наукові публікації українських і зарубіжних авторів, зокрема сучасні праці з питань патогенезу ХП та гіпотиреозу, селенового обміну, генетичних чинників і терапевтичних підходів.

Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

У процесі виконання та оформлення дисертаційної роботи Раци В.В. дотримано вимоги академічної доброчесності. Перевірка рукопису на наявність текстових збігів засвідчила високий ступінь його самостійності та оригінальності, який становить 98,8 %. Згідно з експертним висновком комісії з питань виявлення та запобігання академічному плагіату Буковинського державного медичного університету, порушень академічної доброчесності та ознак академічного плагіату в тексті дисертації не встановлено.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Суттєвих недоліків у дисертаційній роботі Раци Вероніки Володимирівни не встановлено. Виклад матеріалу вирізняється послідовністю, змістовністю та достатньою повнотою, а проведене статистичне опрацювання дає змогу належно оцінити одержані результати відповідно до мети і завдань дослідження. Виявлені під час рецензування окремі граматичні та стилістичні неточності мають несуттєвий характер і не впливають на сприйняття змісту дисертації. Робота присвячена актуальній проблемі сучасної внутрішньої медицини. Для її вирішення авторкою застосовано комплекс клінічних, лабораторних, біохімічних та молекулярно-генетичних методів, що забезпечило отримання нових наукових даних із теоретичною та практичною цінністю. Мета дослідження досягнута, поставлені завдання виконані, а ключові результати систематизовані у висновках і практичних рекомендаціях. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, результати якого мають належну наукову наукову аргументованість і практичну спрямованість.

У процесі детального ознайомлення з дисертаційною роботою виникли окремі питання, що потребують уточнення та додаткового пояснення:

Який із компонентів коморбідності ХП чи гіпотиреоз Ви вважаєте первинним у формуванні виявлених метаболічних порушень?

Як Ви бачите практичну реалізацію генотипування *SEPP1* (rs7579) у звичайній клінічній практиці з огляду на доступність і вартість молекулярно-генетичного дослідження?

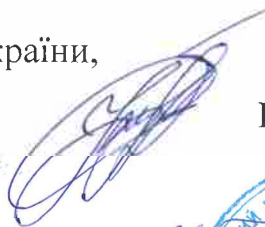
Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Раци Вероніки Володимирівни на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом», виконана на кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету під керівництвом доктора медичних наук, професора Федіва О.І., є завершеним самостійним науковим дослідженням, у

межах якого отримано нові наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу та патогенетичних механізмів ХП за умов його поєднання з гіпотиреозом, на підставі дослідження поліморфізму гена *SEPP1* (rs7579), що стало основою для розроблення диференційованого підходу до підвищення ефективності комплексної терапії. Достовірністю отриманих результатів і завершеністю дисертаційна робота відповідає встановленим вимогам п. 11 «ПОРЯДКУ присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. за № 567 (зі змінами внесеними згідно Постановами КМ № 567 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р.), здобуття наукового ступеня кандидата наук, вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, щодо кандидатських дисертацій за спеціальності «внутрішні хвороби» а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент:

доцент закладу вищої освіти кафедри
терапії та сімейної медицини,
Тернопільського національного
медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
д-р. мед. наук, доцент

Ірина ГАЛАБІЦЬКА



Отримано: 26.08.2019

Учений секретар
спеціалізованої вченої
ради Д 46.600.02
д. мед. н., професор: О. Гусак

Ольга Жук