

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Паньківа Володимира Івановича, головного наукового співробітника
відділу клінічної ендокринології, клінічної імунології та алергології,
Державного некомерційного підприємства «Український науково-практичний
центр хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства
охорони здоров'я України» на дисертаційну роботу **Раці Вероніки
Володимирівни** на тему: «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування
хронічного панкреатиту, поєданого 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 теми дисертаційної роботи.

Хронічний панкреатит (ХП) та гіпотиреоз належать до поширених хронічних захворювань, тривалий перебіг яких супроводжується функціональними та метаболічними порушеннями, потребує тривалого лікування та негативно позначається на якості життя пацієнтів. У 2021 році, згідно даних Global Burden of Disease Study показник поширеності ХП становив 69,0 на 100 000 населення, а захворюваності – 32,8 на 100 000. Найвищі стандартизовані за віком показники захворюваності зареєстровано у Східній Європі – 99,3 на 100 000 населення, що підкреслює особливу актуальність проблеми для цього регіону. Гіпотиреоз також є однією з найбільш поширених патологій ендокринної системи з різноманітними системними проявами та значною клінічною варіабельністю. Сучасні дані свідчать про значну поширеність цього захворювання у різних популяціях світу, при цьому його клінічні прояви можуть бути різноманітними та стосуватися функціонального стану багатьох органів і систем. Однією з провідних причин первинного гіпотиреозу є автоімунне ураження

щитоподібної залози, насамперед тиреоїдит Хашимото. За даними сучасного огляду, глобальна поширеність тиреоїдиту серед дорослих становить близько 5–10%, при цьому показники суттєво відрізняються залежно від регіону, а захворювання значно частіше виявляється у жінок, ніж у чоловіків. Важливість проблеми визначається не лише поширеністю гіпотиреозу, але й складністю досягнення повного клінічного відновлення пацієнтів. Приблизно у 10% пацієнтів попри досягнення біохімічної компенсації функції щитоподібної залози, зберігаються симптоми захворювання. Це свідчить про складність повного відновлення клінічного стану пацієнтів та обґрунтовує необхідність подальшого вивчення патогенетичних механізмів гіпотиреозу й удосконалення лікувальних підходів.

Незважаючи на значний обсяг досліджень у галузях панкреатології та ендокринології, проблема поєднаного перебігу ХП та гіпотиреозу залишається недостатньо вивченою та актуальною. Особливого значення набувають питання взаємного впливу цих патологічних станів, особливостей їх клінічного перебігу, спільних патогенетичних механізмів та оптимізації лікувальної тактики.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами

Дисертаційне дослідження виконано на базі кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету відповідно до плану комплексної науково-дослідної роботи за такими темами: «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.). Дисертантка брала участь у виконанні зазначених науково-дослідних тем як співвиконавиця.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Уперше в Україні проведено вивчення поліморфізму гена SEPP (rs 7579) у мешканців Північної Буковини та його зв'язок з клінічними проявами, рівнем селенопротеїну Р, біохімічними показниками крові при ХП, поєднаному з гіпотиреозом. Важливим аспектом роботи є поєднання клінічної характеристики пацієнтів із поглибленим вивченням метаболічних та генетичних чинників, що можуть визначати особливості перебігу коморбідної патології. Отримані результати розширюють уявлення про можливі механізми формування метаболічних порушень у пацієнтів із коморбідним перебігом ХП та гіпотиреозу.

Практична спрямованість дослідження полягає у використанні отриманих результатів для обґрунтування диференційованого підходу до терапії. Запропоноване визначення рівня селенопротеїну Р та врахування генотипу SEPP1 (rs7579) при виборі дози натрію селеніту є прикладом персоніфікації лікування пацієнтів із поєднаною патологією.

Обґрунтованість та достовірність положень, висновків і рекомендацій

Дисертаційна робота Раци В.В. виконана на високому науково-методичному рівні із застосуванням сучасних, адекватних меті, клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, представлені у дисертації є обґрунтованими і підтверджені власними отриманими результатами, досліджено 98 хворих (I група – 48 хворих на ХП в стані загострення; II група – 50 хворих на ХП, поєднаний із гіпотиреозом). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

Таким чином, достатній обсяг клінічного матеріалу, використання комплексу сучасних клінічних, лабораторних, біохімічних та генетичних методів дослідження, їх відповідність поставленій 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.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Результати дисертації висвітлено у 22 наукових працях: 2 статті у фахових виданнях України, 2 статті включені до наукометричної бази Scopus, 9 статей у закордонних наукових журналах, 1 колективна монографія, 8 тез у матеріалах вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів, з'їздів. Кількість публікацій є достатньою для висвітлення результатів наукового дослідження на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Результати дослідження використовуються у практичній діяльності закладів охорони здоров'я: ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»; КНП «Радивилівська центральна міська лікарня» Рівненської області; КНП «Городоцька міська багатoproфільна лікарня» Хмельницької області; КНП «Снятинська багатoproфільна лікарня» Івано-Франківської області.

Вище наведене дозволяє оцінити одержані результати, їх аналіз, сформульовані основні наукові положення та висновки як достовірні, належним чином обґрунтовані та такі, що відповідають поставленій меті й завданням дисертаційного дослідження.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Результати проведеного комплексного дослідження мають важливе теоретичне та практичне значення для внутрішньої медицини, гастроентерології та ендокринології. Отримані автором дані розширюють сучасні уявлення про коморбідний перебігу ХП та гіпотиреозу, зокрема щодо ролі порушень вуглеводного і ліпідного обміну а також селенового статусу у

формуванні та прогресуванні метаболічних і функціональних порушень при коморбідній патології.

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у поглибленні наукових уявлень щодо клініко-патогенетичних особливостей перебігу ХП, поєднаного з гіпотиреозом. Проведений автором комплексний аналіз дозволив сформулювати цілісне уявлення про взаємозв'язки між функціональними порушеннями підшлункової та щитоподібної залоз, метаболічними та функціональними порушеннями, змінами показників селенового статусу та поліморфізм гена SEPP1(rs 7579).

Практичне значення одержаних результатів полягає в науковому обґрунтуванні персоніфікованого підходу до комплексного лікування пацієнтів із ХП, поєднаним із гіпотиреозом, з урахуванням рівня селенопротеїну Р та генотипу поліморфізму гена SEPP1 (rs7579). Результати дослідження розширюють наукове підґрунтя для подальшого вивчення коморбідного перебігу ХП та гіпотиреозу. Виявлені клінічні, метаболічні та генетичні взаємозв'язки можуть бути використані як основа для поглиблення досліджень ролі селенозалежних механізмів у розвитку поєднаної патології та вдосконалення індивідуалізованих підходів до лікування таких пацієнтів

Структура та обсяг дисертації

При оформленні рукопису дисертації В.В.Раца дотримувалася основних положень «Вимог до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. Дисертаційну роботу викладено державною українською мовою на 162 сторінках, з яких основний текст становить 142 сторінки. За структурою та змістом робота є завершеним науковим дослідженням, побудованим послідовно та логічно відповідно до поставленої мети і завдань. Дисертація складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота містить 38 таблиць та 21

рисунок, які доповнюють текстове викладення матеріалу, сприяють систематизації отриманих результатів та забезпечують їх наочне представлення У вступі дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено його об'єкт і предмет, наведено характеристику використаних методів, які відповідають поставленій меті та завданням. Висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, зазначено зв'язок роботи з науковою тематикою кафедри, наведено відомості щодо впровадження результатів дослідження у лікувальний процес. Окремо представлено особистий внесок здобувача, а також наведено перелік наукових конференцій, на яких результати дисертаційної роботи були представлені, доповідалися та обговорювалися.

Анотація дисертації Раци В.В. відповідає основним положенням ДАК України щодо оформлення анотацій дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

У вступі дисертації послідовно розкрито актуальність обраної наукової проблеми, визначено мету та п'ять завдань роботи, сформульовано об'єкт і предмет дослідження. Обґрунтовано доцільність застосування обраного комплексу методів дослідження. Окремо висвітлено положення наукової новизни та практичну цінність одержаних результатів, наведено інформацію про їх впровадження і особистий внесок здобувача. У вступі також подано відомості щодо апробації результатів дослідження на наукових заходах, опублікованих праць за темою дисертації, а також структури й обсягу роботи. Таким чином, вступ містить усі основні характеристики проведеного дослідження та забезпечує цілісне розуміння його наукової спрямованості.

Розділ I «Сучасні уявлення про клінічно-патогенетичні, вікові, гендерні та генетичні особливості перебігу, діагностику та медикаментозну корекцію хронічного панкреатиту, поєданого з гіпотиреозом» (огляд літератури) присвячено аналізу та систематизації сучасних наукових даних щодо поширеності, основних патогенетичних механізмів, клінічних особливостей та

сучасних підходів до діагностики та лікування ХП, поєднаного з гіпотиреозом. У трьох підрозділах узагальнено результати вітчизняних і зарубіжних досліджень, окреслено сучасний стан вивчення проблеми та визначено питання, які потребують подальшого наукового опрацювання. У підрозділі 1.1 проаналізовано сучасні дані щодо поширеності та клініко-патогенетичних особливостей ХП, поєднаного з гіпотиреозом. Розглянуто основні механізми взаємного впливу патології підшлункової та щитоподібної залоз, особливості клінічного перебігу та чинники, що можуть сприяти прогресуванню коморбідного стану. Узагальнення результатів сучасних досліджень дозволило окреслити найбільш дискусійні та недостатньо вивчені питання, що обґрунтовують необхідність подальшого дослідження цієї проблеми. У підрозділі 1.2 розглянуто сучасні уявлення про роль селенопротеїну Р та молекулярно-генетичні аспекти поліморфізму гена SEPP1 (rs7579) у функціонуванні селенозалежної системи та розвитку патологічних змін з боку підшлункової і щитоподібної залоз. Проаналізовано сучасні наукові дані щодо можливого впливу генетичних варіантів SEPP1 на метаболізм селену та пов'язані з ним патогенетичні процеси.

У підрозділі 1.3 узагальнено сучасні підходи до використання препаратів селену в комплексному лікуванні хронічного панкреатиту, поєднаного з гіпотиреозом. Автором проаналізовано наявні дані щодо доцільності селенотерапії, можливих механізмів її дії та підходів до вибору препаратів і дозування селену. Проведений аналіз літератури дозволив визначити недостатньо вивчені аспекти проблеми та обґрунтувати необхідність подальшого дослідження ролі селенопротеїну Р. Розділ побудовано логічно та послідовно, матеріал викладено ґрунтовно й змістовно. Заслуговує на позитивну оцінку критичний та дискусійний характер аналізу сучасних наукових даних, що дозволяє простежити різні погляди на окремі аспекти проблеми та чітко окреслити питання, які залишаються недостатньо вивченими.

У розділі II «Клінічна характеристика хворих та методи дослідження» детально охарактеризовано дизайн дослідження та принципи формування клінічних груп. Чітко визначено критерії включення та невключення пацієнтів, наведено обґрунтування їх розподілу за групами.

Розділ III «Асоціація гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579) із клінічними та метаболічно-гормональними параметрами у хворих на хронічний панкреатит» присвячено вивченню асоціації поліморфізму гена селенопротеїну P SEPP1 (rs7579) із клінічними та метаболічно-гормональними характеристиками пацієнтів із хронічним панкреатитом, у тому числі за умов поєднання з гіпотиреозом.

У підрозділі 3.1 наведено результати молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму SEPP1 (rs7579) та його експресії у пацієнтів із ХП і при коморбідному перебігу ХП та гіпотиреозу. У підрозділі 3.2 проведено порівняльний аналіз клінічних і метаболічно-гормональних показників залежно від алельного та генотипового стану SEPP1 (rs7579). Підрозділ 3.3 присвячено аналізу кореляційних взаємозв'язків між досліджуваними показниками з урахуванням генетичних варіантів SEPP1 (rs7579).

Особливої уваги заслуговує комплексне поєднання молекулярно-генетичних, клінічних та лабораторних даних, що дозволило автору оцінити взаємозв'язок генетичних особливостей селенопротеїнової системи з метаболічно-гормональними змінами при ХП та його поєднанні з гіпотиреозом. Проведений кореляційний аналіз доповнює результати основного порівняння та дозволяє глибше оцінити характер взаємозв'язків між досліджуваними показниками.

Розділ містить значний обсяг власного фактичного матеріалу, результати якого послідовно представлені у таблицях і рисунках та статистично опрацьовані. Отримані дані мають важливе значення для розуміння ролі поліморфізму SEPP1 (rs7579) у формуванні клініко-метаболічних особливостей перебігу ХП, особливо за наявності супутнього гіпотиреозу. Наукова цінність розділу визначається тим, що генетичні характеристики

SEPP1 (rs7579) розглянуто не ізольовано, а у взаємозв'язку з клінічними та метаболічно-гормональними проявами захворювання. Такий підхід дозволяє перейти від констатації генетичного поліморфізму до оцінки його можливого клінічного значення та створює підґрунтя для подальшого розвитку персоніфікованих підходів до ведення пацієнтів із коморбідним ХП та гіпотиреозом. До цього розділу зауважень немає.

Розділ IV «Вплив лікування на динаміку клінічних симптомів, метаболічних, ферментативних і гормональних показників у хворих на хронічний панкреатит з урахуванням поліморфізму гена SEPP1 (rs7579)» присвячено оцінці ефективності запропонованих лікувальних підходів у пацієнтів із хронічним панкреатитом з урахуванням поліморфізму гена SEPP1 (rs7579). Автором проаналізовано динаміку основних клінічних проявів захворювання, метаболічних, ферментативних та гормональних показників у процесі лікування, що дозволило комплексно оцінити результативність застосованої терапевтичної тактики.

Особливу увагу приділено оцінці результатів лікування залежно від генотипу SEPP1 (rs7579), що є важливим з позицій персоніфікації терапії. Порівняння показників у динаміці дозволило визначити характер і ступінь змін досліджуваних параметрів під впливом лікування та оцінити можливий зв'язок терапевтичної відповіді з генетичними особливостями пацієнтів.

Розділ містить достатній обсяг фактичного матеріалу, результати якого представлені послідовно та піддані належній статистичній обробці. Отримані дані мають практичну спрямованість і доповнюють обґрунтування персоніфікованого підходу до лікування пацієнтів із ХП, поєднаним із гіпотиреозом. Зауважень до цього розділу не маю.

Розділ V «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» має важливе значення для цілісного сприйняття дисертаційної роботи. У ньому авторка здійснює інтерпретацію результатів власного дослідження, проводить їх зіставлення з даними сучасних вітчизняних та зарубіжних наукових праць, визначає спільні та відмінні положення й аргументовано пояснює можливі

причини виявлених закономірностей. Особливої уваги заслуговує комплексне трактування отриманих даних щодо взаємозв'язку клінічних, метаболічно-гормональних показників, селенового статусу та поліморфізму гена SEPP1 (rs7579) у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним із гіпотиреозом. Загалом розділ демонструє ґрунтовність теоретичного опрацювання проблеми, належний рівень інтерпретації одержаних даних та сформованість наукового мислення здобувачки, що підкреслює теоретичну і практичну цінність дисертаційної роботи.

Висновки та практичні рекомендації» є послідовними та аргументованими, базуються на результатах проведеного дослідження і відповідають визначеним меті та завданням роботи. У них узагальнено основні наукові результати щодо клінічно-патогенетичних особливостей ХП, поєданого з гіпотиреозом, ролі селенопротеїну Р та поліморфізму гена SEPP1 (rs7579), а також результатів застосованої лікувальної тактики. Положення сформульовані у розділах логічно впливають із проведеного аналізу власних результатів дослідження та підтверджують наукову новизну одержаних результатів та отримали належне висвітлення у наукових публікаціях здобувачки.

Список використаних джерел відповідає встановленим вимогам до оформлення дисертацій та містить достатню кількість сучасних вітчизняних і зарубіжних наукових праць за тематикою дослідження.

Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі Раци В.В. дотримано принципи академічної доброчесності. За результатами перевірки рукопису на наявність текстових запозичень встановлено високий рівень його оригінальності – 98,8%. Відповідно до експертного висновку комісії з питань виявлення та запобігання академічному плагіату Буковинського державного медичного університету, ознак академічного плагіату в дисертаційній роботі не виявлено.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Суттєвих зауважень до дисертаційної роботи Раци Вероніки Володимирівни немає, матеріали роботи представлено послідовно, змістовно та достатньо інформативно, статистичний аналіз підтверджує реалізацію мети і завдань, окремі стилістичні і граматичні помилки визначені під час ознайомлення з роботою не погіршують її сприйняття. Автором обрано актуальну для сучасної внутрішньої медицини наукову проблему, використано комплекс сучасних клінічних, лабораторних, біохімічних та молекулярно-генетичних методів дослідження, отримано нові наукові результати, які мають теоретичне та практичне значення. Поставлена мета дисертаційної роботи досягнута, усі визначені завдання виконано, а основні результати узагальнено у висновках та практичних рекомендаціях.

Водночас у процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли окремі питання, які потребують уточнення:

1. Чим було обумовлено вибір саме гена SEPP1 (rs7579) як об'єкта молекулярно-генетичного дослідження у пацієнтів із ХП, поєднаним із гіпотиреозом? Які відомі на момент планування дослідження дані стали підставою для його вибору?
2. Вами запропоновано індивідуальний підхід до застосування препарату селену у формі натрію селеніту в дозах 100–300 мкг на день із урахуванням рівня селенопротеїну Р та генотипу SEPP1 (rs7579). Які критерії, на вашу думку, доцільно використовувати для вибору конкретної дози препарату та контролю ефективності й безпеки такої терапії?

Дисертаційна робота Раци Вероніки Володимирівни на тему «Клінічно-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з гіпотиреозом», виконана в Буковинському державному медичному університеті під керівництвом доктора медичних наук, професора Федіва О.І. та представлена до захисту для здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - «внутрішні хвороби» є

самостійною, завершеною, науковою роботою, в якій вирішено актуальне завдання сучасної медицини – визначення нових, раніше невідомих або ж маловідомих клінічних особливостей, патогенетичних механізмів формування і перебігу хронічного панкреатиту, поєданого з гіпотиреозом, на основі вивчення поліморфізму гена SEPP1 (rs 7579) з розробкою інноваційної методики підвищення ефективності лікування шляхом диференційованого застосування в комплексній терапії препарату селену у формі натрію селеніту, а отже - за актуальністю теми, обсягом проведеного дослідження, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю, вірогідністю отриманих результатів повністю відповідає 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:

Головний науковий співробітник
відділу клінічної ендокринології
Державного некомерційного підприємства
«Український науково-практичний центр
хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин Міністерства охорони
здоров'я України»
д.мед.н., професор

Володимир ПАНЬКІВ

Згідно з мер.м. проф. Васильова С.Г.
засвідчує

Вчений секретар *Ольга Желтєва* *т.с.*

Отримано: 27.08.2019.

Член секретар спеціалізованої

вченої ради Д 46.600.02

д. мед. н., професор

Ольга Желтєва