

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора кафедри внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук, професора Яреми Надії Іванівни на дисертацію здобувача ступеня доктора філософії асистента кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії Одеського національного медичного університету МОЗ України Мазніченка Єгора Олександровича "Розробка та оцінка ефективності застосування персоніфікованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом", представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.008 Одеського національного медичного університету МОЗ України, що утворена наказом МОН України від 13.10.2021 р. № 1099 для розгляду та разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 222 "Медицина"

### **Актуальність теми дисертації**

Відомо, що захворюваність на серцево-судинну патологію є найпоширенішою в Україні та країнах світу. Розвиток кардіоваскулярної патології має соціально-економічне значення, тому пошук нових методів попередження та лікування є актуальним питанням клініки внутрішніх хвороб у теперішній час. В останні роки багато уваги приділяється вивченню патогенезу та лікування коморбідної патології. Так, сімейна гіперхолестеринемія (СГХ) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) мають схожі ланки патогенезу, самостійно призводять до підвищення ризику розвитку захворювань серцево-судинної та церебро-судинної патології та ускладнень, тому вирішення проблеми лікування пацієнтів з СГХ та НАСГ є мультидисциплінарним завданням.

Незважаючи на досягнення в питанні виявлення та ведення пацієнтів на СГХ та НАСГ в країнах Європи, в Україні захворювання є недооціненим в питанні виявлення пацієнтів, проведення скринінгу родичів, включаючи дітей, недостатньої інформованості лікарів терапевтичного профілю. Відомо, що в економічно розвинених країнах стеатоз і НАСГ належать до найчастіших хронічних захворювань печінки.

Враховуючи недостатність вирішення питань щодо виявлення, особливостей діагностики та лікування пацієнтів з коморбідною патологією СГХ та НАСГ, необхідне подальше вивчення особливостей перебігу та лікування хворих на дану патологію, тому дисертаційна робота Мазніченко Єгора Олександровича є актуальною та практично значимою.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії Одеського національного медичного університету на тему "Лікування і профілактика соціально значущих неінфекційних хвороб серцево-судинної системи і опорно-рухового апарату на основі системного аналізу факторів ризику", № держреєстрації 0115U006646; кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ на тему: "Розробка та обґрунтування способів корекції фіброзних змін печінки при хронічному гепатиті та цирозі печінки", № держреєстрації 0116U008927. Здобувач є співвиконавцем тем. В рамках зазначених тем дисертантом був проведений експеримент щодо дослідження моделювання НАСГ та гіперхолестеринемії (ГХ), проведено експериментальне лікування тварин, відбір пацієнтів та проведено динамічне комплексне обстеження, розробка алгоритму лікування та спостереження за пацієнтами, статистичний аналіз отриманих результатів.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Мазніченка Є.О. є завершеним, самостійним науковим дослідженням, що містить цілісний, об'єктивний підхід до вирішення складного питання внутрішніх хвороб щодо розробки патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у пацієнтів з поєднаною патологією СГХ та НАСГ.

Наукові положення, висновки дисертаційної роботи повністю обґрунтовані і виходять з об'єктивного аналізу, отриманого в результаті дослідження матеріалу з використанням оптимального та правильного методологічного підходу. В дисертаційному дослідженні використовувались сучасні методи клінічного обстеження, лабораторно-інструментальні та статистичні методи дослідження, що дозволило розробити та оцінити

ефективність патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії та отримати статистично достовірні результати. Висока достовірність результатів, обґрунтованість положень і висновків дисертаційної роботи обумовлені чітким та цілісним дизайном дослідження, достатньою кількістю пацієнтів, що дозволило проводити адекватну статистичну обробку даних. Мета та завдання сформульовані чітко і послідовно. Об'єкти та методи дослідження, що застосовані в роботі, є цілком стандартними та відповідають поставленій меті та завданням наукового дослідження. Результати статистичних розрахунків наведені коректно, висновки викладені чітко і статистично обґрунтовані з достатнім рівнем достовірності.

### **Новизна дослідження та наукових результатів**

Дисертантом вперше розроблений дизайн моделювання НАСГ та ГХ в експерименті і проведена комплексна оцінка ефективності розробленої гіполіпідемічної терапії на морфо-функціональний стан печінки у щурів.

Автор доповнив наукові дані щодо молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму rs4149056 (Val1174/Ala, c.521T>C) гена SLCO1B1 з метою визначення персоніфікованої тактики дозування розувастатину.

Дисертантом вперше розроблений модифікований опитувальник для суб'єктивної, скринінгової оцінки якості життя (ЯЖ) у хворих на СГХ із НАСГ. Автором доповнені наукові дані щодо психоемоційного стану, прихильності до лікування у хворих на СГХ із НАСГ.

Дисертантом Мазніченком Є.О. доповнені наукові дані щодо впливу комплексної терапії, яка включала застосування розувастатину, езетимібу, омега-3 ПНЖК та гепатопротектора на лабораторні, імунологічні та інструментальні показники функціонального стану печінки.

Автором вперше була проведена оцінка клінічної ефективності розробленого комплексного гіполіпідемічного лікування. Дисертант виявив, що додаткове до розувастатину і езетимібу призначення омега-3 ПНЖК при порівнянні із терапією розувастатином і езетимібом приводить до статистично значущого зниження ЛПНЩ, ТГ і підвищення рівня ЛПВЩ та деякого зменшення активності печінкових ферментів, ІЛ-6 та ЦК-18. Проте результати інструментальних досліджень залишались без достовірних змін. Автором було вперше встановлено, що додаткове до розувастатину з езетимібом призначення гепатопротектора приводило до зменшення кількості та вираженості скарг пацієнтів, значущого підвищення показників ЯЖ та достовірного зниження

рівня ЛПНЩ і підвищення рівня ЛПВЩ. При цій схемі лікування активність печінкових ферментів, ІЛ-6 та ЦК-18 достовірно знижувалась, УЗД та еластографія печінки виявили значуще покращення структури печінки у більшості хворих.

Автором доповнено наукові дані щодо концентрації ІЛ-6 та фрагментів ЦК-18 у плазмі крові хворих на СГХ із НАСГ, а також при використанні медикаментозної гіполіпідемічної терапії. Дисертантом проведений статистичний аналіз зв'язку ІЛ-6 та ЦК-18 із результатами лабораторно-інструментального дослідження хворих.

Дисертантом було проведено прогнозування застосування розробленої гіполіпідемічної терапії шляхом метаматичного обчислення та побудови S-кривої Гомпертца.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів**

Отримані результати дисертаційного дослідження мають важливе теоретичне та практичне значення. Впроваджений дизайн моделювання НАСГ та ГХ в експерименті (Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. на винахід 120898 Україна. № а 2018 10223; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4. 5с.; Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту в щурів: пат. 132515 Україна. № у 2018 10224; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 5с.), що дозволяє скоротити час моделювання патологічного стану, а модель може використовуватись для індукування метаболічного синдрому, довгострокового спостереження та пошуку нових методів корекції НАСГ та ГХ в експерименті.

Впроваджено в клінічну практику на амбулаторному та стаціонарному етапі розроблену патогенетично обґрунтовану гіполіпідемічну терапію (Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. на винахід № 117069 Україна. № а 2017 03989; заявл. 24.04.2017; опубл. 11.06.2018, Бюл. № 11. 3с.; Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із сімейною гіперхолестеринемією: пат. №120172 Україна. у 2017 03984; заявл. 24.04.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20. 3с.).

Визначення концентрації ІЛ-6 та фрагментів ЦК-18 в плазмі крові корелюють з отриманими результатами лабораторно-інструментального дослідження пацієнтів, та у теперешній час визначення ЦК-18 в плазмі крові

розглядається, як альтернативний метод біопсії (Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією: пат. 132516 Україна. № u 2018 10226; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 3с.; Спосіб оцінки ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією: пат. на винахід № 132516 Україна. № а 2018 10225; заявл. 29.10.2018; опубл. 25.09.2020, Бюл. № 18. 4с).

Результати дисертаційної роботи були впроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес низки кафедр: клінічної імунології, генетики та медичної біології; нормальної та патологічної клінічної анатомії; внутрішньої медицини №3; загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України; кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України; у лікувально-діагностичний процес низки відділень: кардіології, кардіохірургії, ревматології Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету; терапевтичного відділення КУ МКЛ № 5; діагностичного відділення МЦ ТОВ "Німецький діагностичний центр святого Павла", КНП "Овідіопільська ЦРЛ", КНП консультативно-діагностичний центр № 20 Одеської міської ради, КНП консультативно-діагностичний центр № 29 ОМР, КНП консультативно-діагностичний центр № 6 ОМР.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами дисертаційної роботи було опубліковано 45 наукових робіт: 10 статей, у тому числі 1 стаття у наукометричній базі Scopus; 1 стаття у наукометричній базі Web of Science; 2 одноособні статті; 3 деклараційні патенти України на винахід, 3 патенти України на корисну модель; 1 авторське свідоцтво на науковий твір; 28 опублікованих тез в матеріалах конгресів та конференцій.

## Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Мазніченка Є.О. "Розробка та оцінка ефективності застосування персоніфікованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом" викладена на 266 сторінках машинописного тексту (193 сторінки основного тексту) та складається з анотації, вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел, 15 додатків. Робота ілюстрована 46 таблицями, 19 рисунками та 5 формулами. Таблиці містять весь необхідний матеріал, рисунки підібрані вдало і відповідають змісту роботи. Список використаних джерел містить 369 найменувань, з яких 131 - кирилицею та 236 - латиницею.

*Вступ* оформлений відповідно до розроблених методичних рекомендацій з оформлення дисертаційних робіт для здобувачів ступеня доктора філософії. В матеріалах вступу переконливо наведені обґрунтування доцільності та актуальності обраної теми дисертації. Чітко, послідовно сформульована мета, об'єкт та завдання дисертаційного дослідження, наведена загальна характеристика роботи й отриманих результатів.

*Перший розділ.* Огляд літератури складається з 6 підрозділів, в яких послідовно, на достаньому науковому та аналітичному рівні відображені сучасні дані і тенденції стану проблеми. В першому підрозділі наводяться дані світової практики щодо особливостей клінічного стану у пацієнтів на СГХ, в другому підрозділі наводиться ряд сучасних методів діагностики, особливостей скринінгу пацієнтів з різними анамнестичними даними, висвітлюються питання лабораторної та інструментальної діагностики. Третій підрозділ висвітлює сучасний концепт та погляди провідних інститутів та фахових експертів щодо ведення пацієнтів з СГХ в сучасних умовах, надана повноцінна та актуальна інформація щодо медикаментозного та немедикаментозного лікування цих пацієнтів. Наступний підрозділ є підсумком результатів провідних досліджень епідеміологічного стану щодо НАСГ в Україні та країнах світу, визначені основні, актуальні положення та проблематика питання, обґрунтована важливість вивчення даної проблеми. П'ятий та шостий підрозділи визначають сучасні можливості діагностики та лікування пацієнтів на НАСГ, в тому числі новітні погляди та розробки щодо діагностики та лікування дифузної патології печінки.

*Другий розділ* представлений об'єктами та методами дослідження, що використовувались в дисертаційному дослідженні. Розділ включає 6 підрозділів, що послідовно та логічно, в повному обсязі описують використані

методи дослідження, надають інформацію щодо критеріїв включення/виключення, обрані методи антропометричних, анамнестичних, фізикальних, лабораторних, імунологічних, молекулярно-генетичних та інструментальних методів дослідження. В третьому підрозділі надається чітка інформація щодо обґрунтування обраної терапевтичної тактики ведення пацієнтів, розробки гіполідемічної терапії, надані дані щодо розроблених персоніфікованих рекомендацій для дієтотерапії та дозованого фізичного навантаження. В четвертому підрозділі зведені дані по визначенню ЯЖ пацієнтів, пояснені принципи анкетування хворих, висвітлені дані щодо доцільності розробки модифікованого опитувальника MQLFS. П'ятий підрозділ містить повну, послідовну інформацію стосовно моделювання НАСГ та ГХ в експерименті у щурів, наведений дизайн дослідження та спостереження. Пояснені та обґрунтовані методи лабораторного та гістологічного досліджень. Шостий підрозділ описує використані сучасні статистичні методи дослідження результатів дисертаційної роботи.

*Третій розділ.* До складу розділу входить 2 підрозділи. Розділ містить інформацію щодо загальної характеристики пацієнтів, які відповідали критеріям включення і були залучені до дисертаційного дослідження. Другий підрозділ надає повну, детальну клінічну характеристику пацієнтів на початку дослідження.

*Четвертий розділ* включає 2 підрозділи. Цей розділ присвячений розробці дизайну експериментального індукування НАСГ та ГХ у щурів, порівняльному аналізу отриманих результатів лабораторного, інструментального та патоморфологічного дослідження в рамках проведення експериментальної частини. В другому підрозділі наводиться порівняльна характеристика отриманих антропометричних даних дослідження, аналіз ефективності моделювання патологічного стану на 90-у добу. Зведені таблиці мають повну інформацію щодо отриманих лабораторних результатів біохімічного дослідження сироватки крові досліджених тварин; рисунки інформативні та доповнюють описи зрізів препаратів гістологічного дослідження тканини печінки та міокарду. Використані різні методи забарвлення препаратів пояснюють та відображають комплексний вплив розробленого лікування на морфологічний стан печінки. Статистичний аналіз отриманих результатів експериментального дослідження проведений на сучасному рівні, кількість експериментальних тварин дала можливість провести математичні розрахунки та отримати статистично достовірні дані.

*П'ятий розділ* присвячений оцінці ефективності розробленого модифікованого опитувальника MQLFS для суб'єктивної, скринінгової оцінки ЯЖ. Автор проводив порівняльний аналіз розробленого опитувальника з існуючими опитувальниками MOS SF-36, PHQ9, HADS; даними біохімічного дослідження сироватки крові (ЛПНЩ, ЛПВЩ, АЛТ, АСТ), даними імунологічного дослідження плазми крові (ІЛ-6, ЦК-18) та інструментальними методами дослідження (УЗД печінки). У пацієнтів I групи опитувальник MQLFS виявив прямий сильний кореляційний зв'язок із даними лабораторного обстеження: з АЛТ ( $r=0,48$ ), АСТ ( $r=0,76$ ), ЛПНЩ ( $r=0,38$ ), ІЛ-6 ( $r=0,5$ ), ЦК ( $r=0,44$ ); у II групі – відповідно з АЛТ ( $r=0,75$ ), АСТ ( $r=0,78$ ), ЛПНЩ ( $r=0,46$ ), ІЛ-6 ( $r=0,54$ ), ЦК ( $r=0,48$ ) та у III групі було встановлено дуже сильну кореляцію з АЛТ ( $r=0,85$ ), АСТ ( $r=0,86$ ), ЛПНЩ ( $r=0,87$ ), ІЛ-6 ( $r=0,85$ ), ЦК ( $r=0,74$ ). Дисертант наводить результати ROC-аналізу, при якому автором була виявлена середня, хороша та відмінна якість показників ЯЖ, відповідно до експертної шкали AUC площа під кривими знаходилась в межах 0,63 – 1,0 ( $p<0,04$ ). Чутливість методу в I групі склала 65 %, а специфічність 59 %, в II – 73 %, та 72 % відповідно, а у III групі чутливість методу склала 83 %, а специфічність – 82 %.

*Шостий розділ* дисертаційного дослідження має 8 підрозділів, в яких автор проводить детальний, логічний аналіз ефективності застосування розробленої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на СГХ із НАСГ. Дисертантом було встановлено, що у пацієнтів I та II груп на тлі проведеного лікування розувастатином, езетимібом та з додатковим призначенням омега-3 ПНЖК зберігались скарги на больовий та диспептичний синдроми, на астеновегетивний синдром скаргилися менша кількість хворих. Міжгруповий порівняльний аналіз скарг виявив, що пацієнти із додатковим до розувастатину та езетимібу призначенням гепатопротектора мали меншу кількість скарг за всіма показниками. Автор проводив аналіз результатів фізикального обстеження та виявив, що саме у пацієнтів III групи спостерігалась тенденція до зменшення розмірів печінки за Курловим порівняно з I та II групами, і ці позитивні зміни у пацієнтів III групи зберігались через 6 міс. після проведеного лікування.

Дисертантом було обрана персоналізована доза розувастатину відповідно до попередньо проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гена SLCO1B1.

Автор наводить результати порівняльного аналізу динаміки біохімічних показників ліпидограми. Міжгруповий аналіз відмінностей після проведеного



лікування виявив найбільше зменшення рівня ЛПНЩ у пацієнтів III групи у порівнянні із I ( $p=0,01$ ) та II ( $p=0,01$ ) групами, як на 90-у добу лікування, так і через 6 міс. після проведення комплексної гіполіпідемічної терапії із додатковим додаванням гепатопротектора ( $p=0,001$  для I та II груп). Рівень ЗХ був достовірно менше у пацієнтів III групи через 6 міс. після проведеного лікування у порівнянні із I ( $p=0,019$ ) та II ( $p=0,045$ ) групами.

Автор наводить результати аналізу отриманих даних динаміки імунологічних показників. Було виявлено значуще зменшення концентрації ІЛ 6 у пацієнтів II групи ( $p=0,003$ ) та III групи ( $p=0,001$ ); концентрація ЦК-18 була достовірно нижча в II ( $p=0,004$ ) та III ( $p=0,001$ ) групах при порівнянні із вихідними даними. Міжгруповий аналіз результатів виявив достовірно меншу концентрацію ІЛ-6 у хворих III групи при порівнянні із I ( $p=0,001$ ) та II ( $p=0,01$ ) групами.

У п'ятому підрозділі дисертант проаналізував отримані результати інструментальних методів дослідження. За результатами УЗД печінки I групи на 90-у добу терапії кількість пацієнтів з стеатозом 1 ступеня збільшилась на 4 хворих, стеатоз 2 ступеня було виявлено у 18 (51,3%), 3 ступеня – у 8 (23%) хворих на 90-у добу терапії. Стеатоз печінки мав дифузний характер у 31 (88,6%) пацієнта на 90-у добу. Значущої різниці в зміні гепаторенального індексу та діаметру ворітної вени виявлено не було ( $p=0,94$ ;  $p=0,91$ ). У пацієнтів II групи виявлено збільшення кількості хворих із стеатозом 1 ступеня - 12 (29,5%), та зменшення кількості пацієнтів із стеатозом 3 ступеня – 5 (13,5%), більшість пацієнтів - 31 (83,8%) мали дифузний характер стеатозу і збільшення печінки на 90-у добу лікування. Загальна кількість пацієнтів із затуханням У-звука до діафрагмального краю склала 29 (78,4%) на 90-у добу лікування та через 6 міс. після терапії. УЗД обстеження пацієнтів III групи виявило найбільш виражену позитивну динаміку показників: кількість хворих із 3 ступенем стеатозу зменшилась, із 1 ступенем стеатозу збільшилась на 19 хворих та не змінювалась через 6 міс. після терапії. Після проведеного лікування у 14 (38,9%) хворих стеатоз став вогнищевим. Через 90 діб терапії кількість хворих з гепатомегалією зменшилась до 8 (22,2%); затухання У-звука до діафрагмального краю в кінці терапії було виявлено у 24 (66,7%) пацієнтів.

У шостому підрозділі дисертант проводить порівняльну характеристику отриманих даних щодо змін показників ЯЖ згідно з отриманими даними модифікованого опитувальника MQLFS. Автор виявив знижені рівні ЯЖ до початку лікування у пацієнтів всіх груп. У пацієнтів I групи в період спостереження значущих змін не відбувалось. У пацієнтів II групи

спостерігалось покращення окремих показників ЯЖ впродовж періоду спостереження. Найбільш виражені, значущі зміни суб'єктивної оцінки ЯЖ було виявлено у пацієнтів III групи. Кореляційний аналіз опитувальника MQLFS із показниками біохімічного та імунологічного профілів виявив статистично значущий, прямий тісний зв'язок із показниками ЯЖ опитувальників SF-36 ( $r=0,71$ ), HADS ( $r=0,8$ ) ( $p<0,05$ ); з даними лабораторного дослідження: АЛТ ( $r=0,85$ ), АСТ ( $r=0,86$ ), ЛПНЩ ( $r=0,87$ ), ІЛ-6 ( $r=0,85$ ), ЦК ( $r=0,74$ ) ( $p<0,03$ ). За результатами ROC-аналізу була виявлена середня, хороша та відмінна якість показників ЯЖ, відповідно до експертної шкали AUC площа під кривими знаходилась в межах 0,63 - 1,0 ( $p<0,04$ ). В результаті кореляційно-регресійного аналізу було математично розраховано рівняння багатофакторної регресії для пацієнтів, які отримували гіполіпідемічну терапію розувастатином, езетимібом та гепатопротектором, коефіцієнт детермінації при цьому склав  $R^2 = 0,92$ , таким чином модель пояснює 91,9 % варіації вихідних даних.

У восьмому підрозділі дисертаційної роботи шляхом математичного розрахунку дисертант наводить результати прогнозу ефективності розробленої медикаментозної гіполіпідемічної терапії шляхом побудови S-подібної кривої Гомперца. Автор встановив, що рівень ЛПНЩ 1,75 ммоль/л у пацієнтів з додатковим призначенням гепатопротектора можливо отримати на 7 місяці комплексного лікування, а концентрацію ЦК-18 75,89 Од в плазмі крові – на 22 місяці терапії.

#### **Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам**

Основні наукові, теоретичні та практичні положення в повному обсязі відображені в анотації дисертації. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

#### **Завершеність дисертаційної роботи, зауваження щодо її змісту, оформлення та запитання до здобувача**

Тема дисертаційної роботи є безсумнівно актуальною. Отримані дані в результаті наукового дослідження є важливими в теоретичному та практичному аспектах. Наведені методологічні та методичні підходи вірно обрані для досягнення поставленої мети та вирішення поставлених задач. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Отримані результати дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

В процесі рецензування дисертаційної роботи були виявлені наступні недоліки:

1. Текст дисертації має поодинокі стилістично невірно побудовані фрази.
2. Подекуди є орфографічні та синтаксичні помилки.
3. Огляд літератури міг бути більш стислим без значної втрати для дисертаційної роботи.

Однак наведені зауваження не впливають на теоретичну та практичну цінність наукової роботи і не є принциповими. Всі зауваження мають рекомендаційний характер.

В процесі аналізу дисертаційної роботи виник ряд дискусійних питань, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Чим можуть бути обумовлені статистично достовірні результати застосування додаткового призначення гепатопротектора в комплексі з гіполіпідемічною терапією розувастатином та езетимібом?
2. Як Ви вважаєте, чи може бути визначення концентрації фрагментів ЦК-18 альтернативою проведення біопсії тканини печінки та чому?
3. Чим обумовлена позитивна тенденція підвищення ряду показників якості життя у пацієнтів з додатковим призначенням омега-3 ПНЖК в комплексі з розувастатином та езетимібом?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Мазніченка Єгора Олександровича "Розробка та оцінка ефективності застосування персоніфікованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії у хворих на сімейну гіперхолестеринемію із неалкогольним стеатогепатитом" на здобуття ступеня доктора філософії за галуззю знань 22 "Охорона здоров'я", спеціальністю 222 - "Медицина" є завершеною науковою працею, що містить нові дані щодо діагностики, тактики персоніфікованого комплексного гіполіпідемічного лікування та оцінки показників якості життя пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією та неалкогольним стеатогепатитом. Розроблений комплекс персоніфікованої патогенетично обґрунтованої гіполіпідемічної терапії дозволив поліпшити результати лікування та підвищити показники якості життя пацієнтів.

Дисертаційна робота Мазніченка Є.О. повністю відповідає вимогам, передбаченим п.10 "Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор Мазніченко Єгор Олександрович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Професор кафедри внутрішніх хвороб №1  
Тернопільського національного  
медичного університету імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор



Н. І. Ярема



завіряю

Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

