

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Ступницької Ганни Ярославівни "Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєднаного перебігу, оптимізація діагностики та лікування", поданої до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність проблеми. Актуальність проблеми обумовлена значним поширенням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Відомо, що на сьогодні більше 210 млн людей хворіють на цю недугу, і передбачається, що до 2030 року це захворювання займе третє місце серед причин смерті у світі. Останніми роками обговорюється питання виділення окремих фенотипів ХОЗЛ, що дозволить виділити особливості перебігу захворювання для кожного конкретного хворого з метою вибору найбільш адекватної терапії.

Суперечливими є результати проведених епідеміологічних досліджень щодо поширеності ожиріння у хворих на ХОЗЛ. Якщо у Нідерландах ожиріння серед хворих на ХОЗЛ зустрічалось у 18% випадків, то у США серед поліетнічної когорти хворих на ранніх стадіях ХОЗЛ поширеність ожиріння була ще більш високою - 54%. Зазначається, що ожиріння частіше трапляється у хворих на ХОЗЛ, ніж серед населення в цілому. Однак, не всі дослідження підтверджують цей висновок. За деякими даними, поширеність ожиріння у хворих на ХОЗЛ останнім часом зросла тільки на 5%.

Відомо, що вплив ожиріння на прогноз ХОЗЛ, ймовірно, залежить від індивідуальних особливостей пацієнта та тяжкості даного захворювання. Зокрема, у хворих із тривалим перебігом ХОЗЛ, у яких втрата безжирової маси є особливо важливим короткостроковим фактором ризику смерті, ожиріння може запобігати смертельному виходу. І, навпаки, на ранніх стадіях ХОЗЛ, шкідливі довгострокові наслідки, пов'язані із ожирінням (субклінічне системне запалення та метаолічний синдром), можуть призвести до збільшення серцево-судинної та загальної

смертності. Відзначено негативний вплив ожиріння на показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ. Збільшення індексу маси тіла супроводжується прогресивним лінійним зменшенням життєвої ємності легень та загальної ємності легень, а також зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду і форсованої життєвої ємності легень.

Важливою ланкою, яка пов'язує ХОЗЛ і ожиріння, є розвиток системного субклінічного запалення, оскільки надмірна за інтенсивністю або тривалістю запальна відповідь спричиняє інтенсифікацію діяльності ендокринної системи з підсиленням викиду в кров гормонів і нейромедіаторів, дисбалансом цитокінової регуляції. Останнім часом широко обговорюється не тільки концепція системного запалення як наслідку потрапляння медіаторів запалення з легень до системного кровообігу, а й можливість прозапального фенотипу ХОЗЛ, при якому воно виникає незалежно від запального процесу в легенях.

Ожиріння, у свою чергу, також є хронічним системним запальним процесом, що спричиняється адипоцитокінами і супроводжується дисбалансом між прозапальними лептином, резистином, вісфатином і фактором некрозу пухлин α та протизапальними адипонектином, оментиним, васпіном, цинк- α_2 -глікопротеїном та ІЛ-10. Отримані суперечливі дані щодо ролі адипокінів у патогенезі ХОЗЛ та залежності їх рівня від індексу маси тіла, функції зовнішнього дихання, толерантності до фізичного навантаження, тяжкості перебігу захворювання.

У хворих на ХОЗЛ спостерігається також раннє формування ендотеліальної дисфункції на тлі змін колаген-еластичного обміну в стінках судин внаслідок гіпоксемії, дії полютантів сигаретного диму, гемодинамічного та оксидативного стресу, системного запалення, дисбалансу в системі «протеїнази – інгібітори протеїнази».

На сьогоднішній день активно вивчається роль генів-кандидатів у розвитку ХОЗЛ. Фармакогенетичні дослідження показали, що поліморфізм гена β_2 -адренорецептора (ADRB2) модифікує бронхолітичну відповідь на регулярне використання β_2 -агоністів короткої та тривалої дії. Недостатньо даних, що

висвітлюють ADRB2 поліморфізм і диференційовану відповідь на пролонговані β_2 -агоністи при ХОЗЛ. Водночас дослідники стали все більше цікавитися зв'язком між геном ADRB2 і ожирінням. Gln27Glu поліморфізм у гені β_2 -адренорецептора вважається важливим фактором, що сприяє ожирінню. Збільшується кількість досліджень генетичного поліморфізму транспортерів, що може впливати на диспозицію медикаментів, ефективність препаратів та їх безпеку. Поодинокими залишаються дослідження щодо участі поліморфного варіанту гена глюкокортикоїдного рецептора NR3C1 у розвитку ХОЗЛ та фармакогенетичних аспектів призначення препаратів.

Сучасна стратегія лікування ХОЗЛ спрямована на зменшення частоти та тяжкості загострень хвороби, покращання толерантності до фізичних навантажень та якості життя пацієнтів. На сьогодні немає доказів щодо зменшення темпів прогресування порушень функції зовнішнього дихання внаслідок застосування існуючих для лікування ХОЗЛ медикаментозних засобів, проте доведено, що регулярне та тривале використання β_2 -агоністів, інгаляційних глюкокортикостероїдів та їх комбінації можуть уповільнювати швидкість погіршення функції легень. Проведені в останні роки міжнародні клінічні дослідження також продемонстрували, що хворі по-різному відповідають на медикаментозну терапію.

Отже, нові підходи у діагностиці, оцінці ступеня тяжкості перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням, а також оптимізація програм лікування зазначеної патології дозволять забезпечити полегшення симптомів хвороби, зменшення тяжкості коморбідної патології, покращення якості життя пацієнтів.

Зазначене вище обумовлює актуальність та соціальну значимість дисертаційної роботи Ступницької Ганни Ярославівни, яка спрямована на дослідження молекулярно-генетичних та клінічно-патогенетичних особливостей ХОЗЛ на тлі ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами наукових досліджень. Дисертація, що подана на захист, є фрагментом науково-дослідної

роботи кафедри внутрішньої медицини ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер держреєстрації 0112U003546). Здобувач є її співвиконавцем.

Наукова новизна досліджень та одержаних результатів. Дисертаційна робота має безперечну наукову новизну і практичну значущість. Проведене дослідження дозволило встановити, що у хворих на ХОЗЛ показники функції зовнішнього дихання залежать від нутритивного статусу пацієнта. За супутнього ожиріння спостерігається збільшення не тільки жирової, а й м'язової маси (як загальної, так і посементарної), у порівнянні з пацієнтами з нормальним індексом маси тіла та дефіцитом маси тіла, що супроводжується вірогідно вищими показниками функції зовнішнього дихання на тлі нижчих показників резервного об'єму видиху та толерантності до фізичних навантажень.

У роботі визначена частота поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T) у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням і показано достовірну різницю стосовно частоти генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ у порівнянні з групою практично здорових осіб. Крім того, встановлено, що наявність гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2 асоціює із розвитком ожиріння при ХОЗЛ.

Автором уточнено наукові дані про системне запалення, яке притаманне всім хворим на ХОЗЛ незалежно від індексу маси тіла. При цьому дисертантом доведено, що найбільш виражений запальний процес спостерігається у хворих на ХОЗЛ на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла за найістотнішого оксидативного стресу та протеїназо-інгібіторного дисбалансу. Встановлена наявність дефіциту цинку як при ХОЗЛ із супутнім ожирінням, так і без нього.

Дисертантом одержано наукові дані про поглиблення дисбалансу адипокінів при ХОЗЛ за наявності супутнього ожиріння чи дефіциту маси тіла.

У роботі уточнено наукові дані про те, що перебіг ХОЗЛ у хворих із

ожирінням характеризується найбільш вираженими ендотеліальною дисфункцією, гіперкоагуляцією крові та порушенням морфо-функціональних властивостей еритроцитів.

Автором доповнено наукові дані про особливості перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням. Зокрема, встановлено, що наявність гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G), на відміну від генотипів CC та GG, асоціюється з наявністю більшої м'язової маси тіла, нижчим індексом BODE, вищими показниками функції зовнішнього дихання, вмісту С-реактивного білка у сироватці крові, істотнішими порушеннями вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, адипокінового профілю та функціонального стану ендотелію.

У роботі показана ефективність запропонованої модифікованої методики небулайзерної терапії з індивідуальним режимом інгаляції залежно від даних спірометрії під час загострення ХОЗЛ. Вперше оцінені результати комбінованого лікування β_2 -агоністами пролонгованої дії та інгаляційними глюкокортикостероїдами з урахуванням поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T) у хворих на ХОЗЛ, у тому числі за його поєднання з ожирінням, за допомогою індексу BODE та САТ-тесту, що дало змогу виявити асоціацію негативної відповіді на лікування з GG-генотипом за геном ADRB2 (C79G).

У дисертаційній роботі доповнено наукові дані про позитивний вплив цинку сульфату на перебіг ХОЗЛ, поєднаного з ожирінням, а також додаткового до базисної терапії призначення впродовж 6 місяців телмісартану (за поєднання ХОЗЛ, ожиріння, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2), а також комбінованого препарату амлодипіну з аторвастатином (у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням та артеріальною гіпертензією на тлі наявної дисліпідемії).

Дисертантом уточнено наукові дані щодо ефективності легеневої реабілітації при ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння з використанням для її оцінки індексу BODE, його модифікації з урахуванням даних біоімпедансного аналізу та САТ-тесту.

Практична цінність роботи. Практичне значення роботи полягає у запатентованому способі оцінки функції зовнішнього дихання за допомогою сучасних спірографічних систем для встановлення емфізематозного типу бронхіальної обструкції шляхом використання показників ФЖЄЛ, $ОФВ_6$, співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ < ОФВ_1/ОФВ_6$, $ОФВ_6/ФЖЄЛ < 100\%$ водночас із визначенням загальновідомих величин $ПОШ_{вид}$, $МОШ_{25}$, $МОШ_{50}$ та $МОШ_{75}$.

На основі отриманих даних в ході дисертаційного дослідження, автор запропонувала та апробувала новий метод комплексного лікування хворих на ХОЗЛ за допомогою модифікованої методики небулайзерної терапії, яка полягає в тому, що для інгаляційної терапії за допомогою компресійного небулайзера використовується індивідуальний режим інгаляції (час вдиху, видиху та паузи) як елемент дихальної гімнастики, залежно від даних спірометрії та суб'єктивної оцінки зручності інгаляції хворим.

У дисертації запропоновано спосіб лікування ХОЗЛ із ожирінням шляхом додаткового призначення телмісартану у дозі 80 мг на добу (за наявності супутніх АГ, ІЦД типу 2 або порушення толерантності до глюкози) або комбінації S(-) амлодипіну (2,5 мг) чи амлодипіну (5 мг) бесилату з аторвастатином (10 мг) 1 раз на добу (за наявності супутньої АГ та дисліпідемії) на тлі базисної терапії.

Дисертантом описана та доведена ефективність методики легеневої реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння із використанням модифікованого індексу BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКУ «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова, Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, Київської міської клінічної лікарні №18, Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова, Сумської обласної клінічної лікарні, КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова), що дозволило підвищити якість діагностики та лікування

ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Сумського державного університету, Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій.

Дисертація побудована згідно вимогам ДАК України за класичним монографічним типом і викладена на 383 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалу дослідження та методів, 7 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій.

У «Вступі» автором подані актуальність теми, мета, об'єкт, предмет, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів досліджень, зв'язок з науковими програмами, особистий внесок автора, апробація результатів дисертації, публікації.

Розділ «Огляд літератури» викладений на 50 сторінках, складається з 4 підрозділів, в яких відображено дані літератури щодо сучасного стану проблеми, епідеміології та клінічних особливостей ХОЗЛ за різного нутритивного статусу, сучасні уявлення про роль генів ADRB2, NR3C1 та MDR1 у розвитку ХОЗЛ, ожиріння та деякі аспекти фармакогенетики, а також лікування та легенева реабілітація хворих на ХОЗЛ, у тому числі у поєднанні із ожирінням.

Розділ написаний грамотно, присутній критичний аналіз, що свідчить про те, що автор цілком володіє сучасними даними по проблемі, яка вивчалась.

Розділ 2 «Матеріал та методи дослідження» містить інформацію про обрані методики наукових та статистичних досліджень, використання яких є достатнім для вирішення поставлених завдань, а також клінічну характеристику 210

обстежених хворих, поділ яких на групи було проведено згідно з принципами рандомізації. Аналіз цього розділу підтверджує клінічну і наукову освіченість автора. Особливо вдалим є описання методів об'єктивної оцінки стану здоров'я пацієнтів.

Слід відзначити, що розділи власних досліджень викладені, отримані дані всебічно інтерпретуються та аналізуються із чітким поясненням виявлених змін.

У третьому розділі «Показники функції зовнішнього дихання, біоімпедансометрії, толерантність до фізичного навантаження та індекс BODE при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні із ожирінням» дисертант широко та повно аналізує клінічні та інструментальні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень залежно від нутритивного статусу пацієнта, у тому числі у поєднанні із ожирінням. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ показники функції зовнішнього дихання залежать від індексу маси тіла. Автор описує також особливості структури тіла у хворих на ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу пацієнта, використовуючи показники біоімпедансного аналізу. Встановлені також додаткові критерії емфізематозного типу бронхіальної обструкції. Вдалим є опис модифікованого індексу BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу, який може бути використаний для встановлення тяжкості перебігу ХОЗЛ, визначення прогнозу захворювання та ефективності реабілітаційних програм.

Розділі 4 «Молекулярно-генетичні особливості хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння» присвячений результатам обстеження 100 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та 40 здорових осіб, у яких визначена частота генотипів за поліморфними варіантами A46G (rs1042713) та C79G (rs1072714) гена ADRB2, поліморфним варіантом C646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфним варіантом C3435T гена MDR1 (rs1045642). Автором встановлена вірогідна відмінність частоти гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB 2 (C79G) у хворих на ХОЗЛ з ожирінням у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння. Виявлена також вірогідна різниця частоти гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням, що

розвинулось після дебюту захворювання у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння. Цікавим є припущення автора, що розвиток ожиріння при ХОЗЛ асоційований з наявністю гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2.

У розділі 5 «Патогенетична роль оксидативного стресу, протеїназо-інгібіторного дисбалансу та системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному із ожирінням» наведено особливості окиснювальної модифікації білків у взаємозв'язку з інтенсивністю пероксидного окислення ліпідів та станом захисних протирадикальних систем при ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння. Автором виявлено збільшення інтенсивності процесів необмеженого протеолізу у хворих на ХОЗЛ незалежно від нутритивного статусу хворого. У цьому розділі також вивчена роль адипокінів у патогенезі ХОЗЛ за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння. Автором встановлений дисбаланс адипокінів, вираженість якого залежала від індексу маси тіла. У даному розділі проаналізовані показники системного запалення при ХОЗЛ, у тому числі за наявності супутнього ожиріння. Цікавими є дані щодо вмісту у крові сурфактантного білка Д, який, за даними автора, при загостренні досягають максимальних значень у хворих на ХОЗЛ за наявності дефіциту маси тіла. Дисертантом проведений кореляційний аналіз із показниками функції зовнішнього дихання та біоімундансного аналізу, а також багатофакторний аналіз.

Розділ 6 «Ендотеліальна дисфункція, стан системи гемостазу та морфофункціональні властивості еритроцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному із ожирінням» присвячений вивченню показників функціонального стану ендотелію, системи гемостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на ХОЗЛ, у тому числі у поєднанні із ожирінням. Автором доведено, що для всіх хворих на ХОЗЛ притаманним є розвиток ендотеліальної дисфункції та синдрому гіперкоагуляції, які найбільш виражені у хворих на ХОЗЛ із ожирінням.

У розділі 7 «Асоціація поліморфного варіанта гена ADRB2 (C79G) з розвитком та перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із ожирінням» вдало проаналізовані клініко-лабораторні показники у хворих на ХОЗЛ з та без ожирінням залежно від алельних варіантів гена ADRB2 (C79G).

У 8 розділі власних досліджень «Оцінка ефективності лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного з ожирінням» автор запропонувала та апробувала модифіковану методику небулайзерної терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Важливою є також оцінка ефективності базисної терапії у хворих на ХОЗЛ із урахуванням генетичних маркерів. Автором встановлений прогностичний маркер ефективності застосування комбінованої терапії пролонгованими β_2 -агоністами та інгаляційними глюкокортикостероїдами.

За наявності дефіциту цинку запропоновано до базисної терапії хворих на ХОЗЛ, поєднане із ожирінням, додавати препарат цинку сульфату та на основі результатів клінічних та лабораторно-інструментальних методів підтверджена ефективність даного препарату.

Автор проводила також оцінку ефективності застосування телмісартану (у порівнянні з еналаприлом) у пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаним з ожирінням, за наявності супровідних артеріальної гіпертензії 1-го (м'яка) та 2-го (помірна) ступеня із низьким і помірним ризиком, цукрового діабету типу 2 (або порушення толерантності до глюкози) та комбінації амлодипіну з аторвастатином (у порівнянні з амлодипіном) у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням, за наявності супровідної артеріальної гіпертензії 1-го (м'яка) та 2-го (помірна) ступеня із низьким і помірним ризиком на тлі дисліпідемії.

Розділ 9 присвячений результатам застосування у хворих на ХОЗЛ із різним індексом маси тіла пульмональної реабілітації, яка є ефективним методом лікувального впливу.

У розділі «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» автор ґрунтовно аналізує отримані дані, співставляючи їх із результатами досліджень інших

науковців та наукових шкіл, пояснюючи зміну біохімічних та біофізичних з клінічної точки зору. Даний розділ показує можливості дисертантки до критичного аналізу та мислення, синтезу та узагальнень.

За одержаними результатами дослідження здобувач формулює 11 висновків та 8 практичних рекомендацій, які повністю відповідають суті роботи. Результати дисертації можуть бути використані в поліклінічних, терапевтичних та пульмонологічних відділеннях різних ланок охорони здоров'я.

Достовірність та новизна висновків дисертації. Слід підкреслити, що автор в розрізі даної дисертаційної роботи показала себе здібним і допитливим науковцем та клініцистом, який зріло аналізує отримані результати, обґрунтовує дані досліджень.

Дисертаційна робота викладена на 383 сторінках комп'ютерного тексту українською мовою, побудована згідно з вимогами ДАК України, ілюстрована 61 таблицями та 27 рисунками. Показчик складається із 481 джерела, з яких 96 – кирилицею та 385 – латиницею.

Усі розділи дисертації відображають суть наукової роботи як цілісного дослідження і висвітлені у наукових публікаціях автора. Усі висновки і практичні рекомендації аргументовані, чітко викладені і об'єктивно відображають зміст роботи. Статистична обробка цифрового матеріалу сумнівів не викликає.

Матеріали дисертаційного дослідження широко опубліковані в науковому світі: 49 наукових праць (16 з яких - одноосібні), в тому числі 21 стаття в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей – у наукових періодичних виданнях інших держав, 2 статті – в інших виданнях; 11 тез доповідей у матеріалах вітчизняних наукових конференцій, 5 тез доповідей у матеріалах закордонних наукових конференцій, 1 методичні рекомендації, отримано 4 державні патенти України на корисну модель.

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися на восьми міжнародних наукових конференціях, двох всеукраїнських та десяти наукових форумах міжрегіонального та місцевого характеру.

Автореферат дисертації повністю відображає увесь дисертаційний матеріал.

У процесі рецензування роботи в мене виникли деякі зауваження з оформлення дисертації, які не мають принципового значення та не зменшують її цінність (описки та неточні вирази в тексті, окремі зауваження з оформлення таблиць, підписів під рисунками та списку використаних джерел літератури).

На деякі запитання хотілося б почути відповідь в порядку наукової дискусії:

1. Як пояснити виявлене Вами у хворих на ХОЗЛ з супутнім ожирінням збільшення не тільки жирової, а й м'язової маси, у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла та дефіцитом маси тіла, що супроводжувалося вірогідно вищими показниками функції зовнішнього дихання та зниженням толерантності до фізичних навантажень?
2. Які переваги модифікованого способу небулайзерної терапії порівняно зі звичайною небулайзерною терапією?
3. Чим відрізняється запропонована Вами методика легеневої реабілітації при ХОЗЛ від загальноприйнятих, зокрема запропонованої в GOLD?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам положення

Дисертація Ступницької Ганни Ярославівни «Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування» є сучасною і актуальною, являє собою завершене наукове дослідження, що вирішує актуальну проблему медицини. У роботі отримані нові, науково обґрунтовані результати, які у сукупності є суттєвими для вирішення проблеми.

За своєю актуальністю теми, науково-методичним підходом, об'ємом та аргументованістю результатів, науковою новизною і практичною значимістю дисертація Г.Я. Ступницької та відповідає вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від

24.07.2013 №567 (зі змінами та доповненнями), щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент –

завідувач кафедри внутрішніх хвороб

медичного факультету №2

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,

д.мед.н., професор

М.І. Товт-Коршинська

