

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Фадєєнко Галини Дмитрівни про дисертаційну роботу Ступницької Ганни Ярославівни "Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування", поданої у спеціалізовану вчену раду Д 61.051.06 при ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

I. Актуальність теми дисертації.

Дисертація присвячена вирішенню одного із найбільш актуальних питань внутрішньої медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у хворих з ожирінням.

Відомо, що темпи зростання поширеності ХОЗЛ та ожиріння у всьому світі є досить швидкими. За даними мета-аналізу та систематичного огляду в 28 країнах світу, поширеність ХОЗЛ серед дорослого населення приблизно складає 10%. Водночас, Всесвітня Організація Охорони Здоров'я прогнозує, що у 2015 році близько 700 млн. дорослих будуть страждати на ожиріння. Тому слід очікувати, що ці два стани будуть частіше поєднуватися.

Епідеміологічні дослідження продемонстрували, що ожиріння частіше виникає на ранніх стадіях ХОЗЛ. Крім того, було висловлено припущення, що ожиріння пов'язане із системним запаленням при ХОЗЛ (звільнення прозапальних цитокінів із жирової тканини), яке вносить свій вклад у виникнення загострень і розвиток супутніх захворювань при даній патології.

Можливим механізмом підвищеного ризику розвитку ожиріння серед хворих на ХОЗЛ є зниження фізичної активності внаслідок задишки при фізичному навантаженні та тривале використання системних глюкокортикостероїдів для запобігання загостренню.

Зазначається про негативний вплив ожиріння, особливо абдомінального, на перебіг ХОЗЛ. Водночас описаний так званий «парадокс ожиріння»

(“obesityparadox”), що характеризується зниженням відносного ризику смертності при надмірній масі тіла у хворих із вираженою обструкцією GOLD III, IV за відомого підвищення кардіоваскулярного ризику та смертності у хворих із МС, ЦД типу 2, ожирінням.

В останні роки досліджуються також молекулярно-генетичні особливості патогенезу ХОЗЛ як полігенного захворювання, у розвитку якого істотну роль відіграють генотип та міжгенна взаємодія поліморфних варіантів генів

Вивчалася роль генів β_2 – адренорецептора (ADRB2), глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1) у розвитку ХОЗЛ, ожиріння та іншої патології внутрішніх органів. Досліджувалося також значення поліморфізму гена множинної медикаментозної резистентності (MDR1) у хворих на ХОЗЛ. При цьому встановлено, що транспортний білок Р-глікопротеїн (Р-ГП), який кодується геном MDR1 і переносить препарати з клітин, бере участь у знешкодженні токсичних ефектів куріння та у видаленні метаболітів оксидативного стресу. Проте результати досліджень внеску вищезазначених генетичних маркерів у розвиток ХОЗЛ є поодинокими та суперечливими.

Все більше уваги приділяється персоніфікованій терапії ХОЗЛ, яка базується як на виділенні фенотипів захворювання, так і на застосуванні генетичних і фармакогенетичних маркерів, проте питання індивідуалізації лікування на основі комплексного використання клінічних даних, результатів інструментального, лабораторного обстеження, а також генетичного тестування висвітлені в літературі недостатньо та потребують подальших досліджень.

Тому цілком доречним є поставлена здобувачем мета оптимізувати діагностику та підвищити ефективність лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням, на підставі нових наукових даних про молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості зазначеної коморбідної патології.

Дисертація є фрагментом комплексної наукової роботи кафедри внутрішньої медицини Вишого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет» «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (номер держреєстрації 0112U003546).

Отже, зважаючи на зазначене вище, можна вважати, що тема дисертації Ступницької Г.Я. "Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування" без сумніву заслуговує на увагу, є актуальною та має не тільки науково-теоретичне, а й практичне значення.

II. Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Дисертанткою обстежена достатня кількість хворих (210), необхідних для отримання статистично вірогідних результатів. В цілому дослідження проведено коректно. Виділені групи обстежених є співставлені.

Проведені анкетування пацієнтів і робота з протоколами ендоскопічних обстежень та історіями хвороб в архіві, ретельне клінічне обстеження всіх хворих (опитування, фізичне обстеження); біохімічні та імуноферментні дослідження (визначення рівня фактора некрозу пухлин α , трансформуючого фактора росту β_1 , С-реактивного білка, лептину, резистину, адипонектину, $Zn\alpha_2$ -глікопротеїну, сурфактантного білка D у сироватці крові). Важливе значення має застосування молекулярно-генетичних (дослідження поліморфних варіантів генів ADRB2 (A46G і C79G), NR3C1 (C646G), MDR1 (C3435T)), інструментальних (комп'ютерна спірометрія) та статистичних методів дослідження.

Отже, використані високоінформативні, сучасні методи дослідження та статистичної обробки матеріалу, адекватні поставленим у роботі завданням. Для лікування хворих з метою корекції виявлених порушень були застосовані препарат цинку, телмісартан, комбінований препарат амлодипіну з аторвастатином.

На підставі проведених досліджень автором сформульовано 11 висновків та 8 практичних рекомендацій. Всі вони ґрунтуються на матеріалі власних досліджень дисертанта, є достатньо аргументованими і доведеними.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертанта обґрунтована вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети та завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Встановлені закономірності та висновки побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані за суттю переконливо.

III. Наукова новизна і практичне значення.

Дисертанткою доповнено наукові дані про те, що у хворих на ХОЗЛ показники функції зовнішнього дихання залежать від нутритивного статусу пацієнта. Встановлено, що за модифікованим індексом BODE з урахуванням даних біоімпедансного аналізу хворі на ХОЗЛ із ожирінням мають гірший прогноз та тяжчий перебіг, ніж хворі із надмірною масою тіла, проте кращий прогноз і легший перебіг, ніж хворі із дефіцитом маси тіла.

Показано достовірну різницю стосовно частоти генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ у порівнянні з групою практично здорових осіб, а також асоціацію розвитку ожиріння при ХОЗЛ із наявністю гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2.

Уточнено наукові дані про системне запалення, яке супроводжується найістотнішим підвищенням вмісту фактора некрозу пухлин α (ФНПа), трансформуючого фактора росту β_1 (ТФР β_1) та С-реактивного білка (СРБ), оксидативним стресом та протеїназо-інгібіторним дисбалансом у хворих на ХОЗЛ на тлі ожиріння або дефіциту маси тіла. Виявлений дефіцит цинку як при ХОЗЛ із супутнім ожирінням, так і без нього. Важливими є дані про рівень сурфактантного білка Ду сироватці крові при ХОЗЛ залежно від індексу маси тіла.

Автором також встановлена наявність вираженого дисбалансу адипокінів при ХОЗЛ за наявності супутнього ожиріння чи дефіциту маси тіла. Уточнено

та ожиріння з використанням для її оцінки індексу BODE, його модифікації з урахуванням даних біоімпедансного аналізу та САТ-тесту.

Практичне значення роботи полягає у тому, що дисертанткою запропоновано спосіб оцінки функції зовнішнього дихання для встановлення емфізематозного типу бронхіальної обструкції, новий спосіб лікування хворих на ХОЗЛ за допомогою модифікованої методики небулайзерної терапії, спосіб лікування ХОЗЛ із ожирінням шляхом додаткового призначення телмісартану у дозі 80 мг на добу (за наявності супутніх АГ, ЦД 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. Водночас цікавою є методика легеневої реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за нормальної, надмірної маси тіла, її дефіциту та ожиріння, яка полягає в комплексному застосуванні навчання хворих, програм фізичної реабілітації, дихальної гімнастики та лікувального харчування впродовж 6 місяців.

Важливою є розробка та впровадження в практику модифікованого індексу BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу для оцінки ефективності реабілітаційних програм.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості своєчасної діагностики наявності ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням, зниження частоти загострень ХОЗЛ і запобігання розвитку ускладнень.

IV. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

Основні положення дисертації викладені на багатьох науково-практичних конференціях. Результати дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес кафедр терапевтичного профілю ВДНЗ України «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, а практичні рекомендації -в клінічну практику таких лікувально-профілактичних закладів: 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 екстренної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова.

Г.Я.Ступницька має достатню кількість публікацій – 49 наукових праць: 28 статей (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. В цих публікаціях викладені основні положення та результати дисертації.

Зміст автореферату відображає основні матеріали дисертаційної роботи. Автореферат відповідає вимогам, що ставляться до його оформлення.

V. Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Дисертація написана українською мовою, викладена на 383 сторінках машинопису. Бібліографічний покажчик літератури містить 481 джерело, з них 385-латиницею.

Дисертація побудована традиційно і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків,

практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатку. Ілюстрована 61 таблицею та 27 рисунками.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Враховуючи великий об'єм дисертаційної роботи, наводжу найбільш загальну характеристику та оцінку дисертації Г.Я.Ступницької.

Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу. Кожний розділ завершується коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал.

За формою і об'ємом дисертація в основному відповідає рекомендаціям і вимогам ВАК України. У вступі (12 сторінок) обґрунтована актуальність дослідження, сформульовані його мета і задачі, висвітлені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, впровадження їх у практику, поданий перелік конференцій, з'їздів, на яких проводилась апробація роботи.

В огляді літератури (50 сторінок) висвітлені сучасні погляди на клінічно-патогенетичні особливості поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння, роль генів ADRB2, NR3C1 та MDR1 у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень, ожиріння та деякі аспекти фармакогенетики при зазначеній патології, лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ожирінням, легенева реабілітація хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

При цьому наводяться різні погляди на суть цієї складної патології, висвітлюються невирішені питання її патогенезу, діагностики та лікування. Знайомство з цим розділом свідчить про високу ерудицію автора, освіченість його щодо нових поглядів на проблему, що досліджується.

Розділ 2 дисертації присвячений клінічній характеристиці хворих і методам їх обстеження. Групи пацієнтів для порівняння результатів дослідження і лікування ретельно сформовані з урахуванням віку, статі, стадії

захворювання, а отже є адекватними. При цьому здобувач органічно поєднує загальноклінічні, біохімічні, інструментальні та молекулярно-генетичні методи дослідження, що дозволяють вичерпно виконати завдання, поставлені в дисертації. Позитивним є те, що дисертант в дослідженнях використовував вітчизняні та міжнародні стандарти обстеження пацієнтів. Отримані матеріали оброблені з використанням статистичних методів, що робить достовірними висновки роботи. Аналіз цього розділу підтверджує клінічну і наукову освіченість здобувача.

В третьому розділі (25 сторінок) наводяться показники функції зовнішнього дихання, біоімпедансометрії, толерантність до фізичного навантаження та індекс BODE при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з ожирінням. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ показники функції зовнішнього дихання залежать від нутритивного статусу пацієнта. За супутнього ожиріння, якому притаманні високий відсоток жирової маси, збільшений рівень вісцерального жиру та м'язової маси (як загальної, так і посементарної), спостерігалися вищі, ніж за ХОЗЛ із нормальним індексом маси тіла та дефіцитом маси тіла, показники $ПОШ_{\text{вид}}$, $ОФВ_1/ФЖЄЛ$, $СОШ_{25-75}$, $МОШ_{25}$, $МОШ_{50}$, $МОШ_{75}$, $ОФВ_1/ОФВ_6$, ЖЄЛ, повільної ЖЄЛ, резервного об'єму вдишу та його ємності на тлі нижчих показників резервного об'єму видиху. За наявності у пацієнтів із ХОЗЛ дефіциту маси тіла, для якого характерним було зниження загальної та посементарної м'язової маси, відсотку жирової маси, порушення бронхіальної прохідності, зниження життєвої ємності легень і резервних можливостей апарату вентиляції були найістотнішими.

Розроблений дисертанткою модифікований індекс BODE з урахуванням показників біоімпедансного аналізу може бути використаний для встановлення тяжкості перебігу ХОЗЛ, визначення прогнозу захворювання та ефективності реабілітаційних програм. Наголошується на тому, що за модифікованим індексом BODE, хворі на ХОЗЛ із ожирінням мають гірший прогноз та тяжчий

перебіг, ніж хворі із надмірною масою тіла, проте кращий прогноз і легший перебіг, ніж хворі із дефіцитом маси тіла.

У розділі 4 (12 сторінок) викладені результати дослідження молекулярно-генетичних особливостей хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння. Були визначені частоти генотипів за поліморфними варіантами A46G (rs1042713) і C79G (rs1072714) гена ADRB2, поліморфним варіантом C646G (rs41423247) гена NR3C1, поліморфним варіантом C3435T гена MDR1 (rs1045642) у пацієнтів із ХОЗЛ та в осіб контрольної групи. Для зазначених поліморфних маркерів встановлено достовірну різницю лише стосовно частоти генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ (14,00%) у порівнянні з групою контролю (32,50%). Виявлена також достовірна різниця в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням (60,42%) у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (40,38%). Вірогідними були також відмінності частоти гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів із ХОЗЛ з ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання (70%), у порівнянні з групою пацієнтів із ХОЗЛ без ожиріння (40,38%). Зважаючи на зазначене вище, дисертантка передбачає, що розвиток ожиріння при ХОЗЛ асоційований з наявністю гетерозиготного генотипу CG за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2.

Розділ 5 (25 сторінок) присвячений висвітленню патогенетичної ролі оксидативного стресу, протеїназо-інгібіторного дисбалансу та системного запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням.

Встановлено, що ХОЗЛ супроводжується оксидативним стресом, системним запаленням (підвищенням вмісту фактора некрозу пухлин- α , трансформуючого фактора росту- β 1 та С-реактивного білка у сироватці крові), порушенням рівноваги в системі «протеази-антипротеази» (підсиленням протеолізу низько- і високомолекулярних білків, колагенолітичної активності плазми крові на тлі зменшення концентрації α_2 -макроглобуліну в плазмі крові),

2. Розділ матеріали та методи дослідження перевантажено подробицями опису виконання деяких стандартних методик, а саме – виділення ДНК із лейкоцитів периферійної крові (14 пунктів), принцип визначення загального холестерину та його фракцій, індекс атерогенності. Проте, можна було б тільки зазначити їх методику.

Але вказані зауваження не носять принципового характеру і не зменшують наукову новизну та практичне значення дисертації.

Окрім цього, в процесі ознайомлення з роботою виникло декілька запитань, які потребують пояснення:

1. Чому при розробці програми реабілітації хворих на ХОЗЛ, а саме - дієтичних рекомендацій та фізичного навантаження не використовувався сучасний персоніфікований метод визначення генетичного поліморфізму щодо метаболізму вживаних нутрієнтів та розрахунку оптимального типу фізичного навантаження кожному хворому (зокрема, PPARG2, ADRB2, ADRB3, FABP2 - панель «обмін речовин»)?
2. Враховуючи хронічний перебіг ХОЗЛ, які поради можуть отримати досліджені Вами хворі після 6 місяців рекомендованого медикаментозного лікування: продовження рекомендацій, перегляд або зміна доз, заміна препаратів на інші ...?

VII. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань».

Дисертаційна робота Ступницької Ганни Ярославівни "Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування" на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.02. – “внутрішні хвороби” є завершеною науковою працею, в якій отримано нові науково-обґрунтовані результати, що в сукупності дають нове вирішення науково-практичної проблеми в галузі

зменшенням індексу деформабельності еритроцитів, збільшенням відносної в'язкості еритроцитарної суспензії та відсотка пероксидного гемолізу еритроцитів).

Розділ 7 (23 сторінки) присвячений результатам вивчення асоціації поліморфного варіанта гена ADRB2 (C79G) з розвитком та перебігом хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного з ожирінням. Встановлено, що наявність гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G), на відміну від генотипів CC та GG, у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням асоціюється з більшою м'язовою масою тіла, нижчим індексом BODE, вищими показниками ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ОФВ₁/ОФВ₆ водночас із суттєвішими порушеннями вуглеводного обміну, ліпідного спектра крові, адипокінового профілю, функціонального стану ендотелію (за показниками вмісту ендотеліну-1 та sVCAM-1) та істотнішим збільшенням вмісту С-реактивного білка в сироватці крові у порівнянні з хворими на ХОЗЛ без ожиріння.

В розділі 8 (30 сторінок) обґрунтовані необхідність призначення модифікованої методики небулайзерної терапії, а також можливість використання поліморфних варіантів генів ADRB2, NR3C1, MDR1 для персоналізованого призначення комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β_2 -агоністами пролонгованої дії у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень. Крім того, доведена ефективність додавання препарату цинку до стандартної терапії ХОЗЛ у пацієнтів з ожирінням. Встановлений позитивний вплив додаткового застосування телмісартану (за наявності супутніх артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2 або порушення толерантності до глюкози), що сприяє зниженню індекса маси тіла та відсотка жирової маси, збільшенню м'язової маси, підвищенню толерантності хворих до фізичного навантаження, покращанню функціонального стану ендотелію (підтверджується зниженням рівня ендотеліну-1, sVCAM-1, кількості циркулюючих злушених

ендотеліоцитів, зростанням рівня нітритів/нітратів), вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, а також зниженню активності системного запалення (підтверджується зменшенням вмісту С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α , лептину в сироватці крові). Показано, що при призначенні комбінації амлодипіну з аторвастатином на тлі базисної терапії (за наявності супутніх артеріальної гіпертензії та дисліпідемії) зменшуються прояви ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії та системного запалення за одночасного покращання якості життя пацієнтів за САТ-тестом.

В розділі 9 (12 сторінок) оцінена ефективність легеневої реабілітації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від індексу маси тіла та її оцінка за допомогою модифікованого індексу BODE.

В розділі „Аналіз та узагальнення отриманих результатів” дисертантка лаконічно підводить підсумок наведених у роботі результатів дослідження, докладно і доказово пояснюючи найбільш важливі факти і положення, а також висловлює пропозиції щодо подальшого вивчення проблеми.

Висновки сформульовані чітко, викладені в доступній формі, відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації ґрунтуються на основних положеннях дисертації, їх слід широко використовувати в практиці пульмонологічних, ендокринологічних і терапевтичних відділень лікувальних закладів, а наукові положення – в навчальному процесі у вищих медичних навчальних закладах України.

Перелік використаних джерел містить вітчизняні та зарубіжні посилання переважно останніх років.

VI. Зауваження, запитання та пропозиції.

Відзначаючи в цілому якісне виконання і оформлення роботи, звертаю увагу на окремі недоліки:

1. Список зарубіжних посилань перевантажено (384 джерела), його можна було б скоротити майже удвічі за рахунок тих, що перевищують давнину 5 – 7 років.

2. Розділ матеріали та методи дослідження перевантажено подробицями опису виконання деяких стандартних методик, а саме – виділення ДНК із лейкоцитів периферійної крові (14 пунктів), принцип визначення загального холестерину та його фракцій, індекс атерогенності. Проте, можна було б тільки зазначити їх методику.

Але вказані зауваження не носять принципового характеру і не зменшують наукову новизну та практичне значення дисертації.

Окрім цього, в процесі ознайомлення з роботою виникло декілька запитань, які потребують пояснення:

1. Чому при розробці програми реабілітації хворих на ХОЗЛ, а саме - дієтичних рекомендацій та фізичного навантаження не використовувався сучасний персоніфікований метод визначення генетичного поліморфізму щодо метаболізму вживаних нутрієнтів та розрахунку оптимального типу фізичного навантаження кожному хворому (зокрема, PPARG2, ADRB2, ADRB3, FABP2 - панель «обмін речовин»)?
2. Враховуючи хронічний перебіг ХОЗЛ, які поради можуть отримати досліджені Вами хворі після 6 місяців рекомендованого медикаментозного лікування: продовження рекомендацій, перегляд або зміна доз, заміна препаратів на інші ...?

VII. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань».

Дисертаційна робота Ступницької Ганни Ярославівни "Хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння: молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу, оптимізація діагностики та лікування" на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.02. – “внутрішні хвороби” є завершеною науковою працею, в якій отримано нові науково-обґрунтовані результати, що в сукупності дають нове вирішення науково-практичної проблеми в галузі

внутрішньої медицини, а саме оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з ожирінням, шляхом застосування модифікованої небулайзерної терапії, базисної терапії із урахуванням молекулярно-генетичних маркерів, додаткового призначення препарату цинку, телмісартану, комбінованого препарату амлодипіну з аторвастатином та легеневої реабілітації на підставі нових наукових даних про молекулярно-генетичні та клінічно-патогенетичні особливості зазначеної поєднаної патології. За актуальністю, об'ємом досліджень, науковою новизною результатів, їх теоретичним і практичним значенням дисертація відповідає вимогам "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.

Директор ДУ «Національний інститут
терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
доктор медичних наук, професор

Г.Д. Фадеєнко

