

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри
неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного
медичного університету**

Гриб Вікторії Анатоліївни

**на дисертаційну роботу асистента кафедри неврології Львівського
національного медичного університету імені Данила Галицького**

Гички Катерини Миколаївни

**«Розсіяний склероз: дослідження коморбідної патології та розробка
діагностично-прогностичних критеріїв з використанням гліканових
маркерів імуноглобулінів»,**

представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду

ДФ 35.600.008

Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького, що утворена наказом

МОН України від 04.12.2020р. №1502 для розгляду та проведення
разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі
знань 22- «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи зумовлена високими показниками захворюваності розсіяного склерозу (РС), частка якого становить 11 % від усіх хвороб нервової системи.

Важливо визначення патогенетичних механізмів розвитку та прогнозування перебігу РС, який є складний і непередбачуваний, маркерів прогресії, чинників, що, можливо, здатні впливати на загострення та перебіг РС. В цьому контексті особливо важливим є супутня патологія, що вимагає більш глибокого вивчення поширеності та структури супутньої патології у осіб з розсіяним склерозом.

Зазначена пріоритетність її окреслило перспективу дослідження, яка дасть можливість визначити деякі патофізіологічні механізми розвитку

розсіяного склерозу, що дасть можливість сформувати діагностично-прогностичну тактику при РС з оцінкою клінічного перебігу цього захворювання та оцінкою ефективності проведеної терапії.

Більшість біомаркерів здатні характеризувати лише групу хворих загалом, маючи низькі діагностичні якості при застосуванні тесту в індивідуальному порядку

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького в рамках науково-дослідної роботи "Клініко-патогенетичні особливості захворювань нервової системи різного генезу (розсіяний склероз, епілепсія, вертеброневрологічні розлади, хвороба Паркінсона) в мешканців Західноукраїнського регіону" (номер держреєстрації - 0113U000210), тему якої було змінено 17.01.2018р. на «Дослідження нових біомаркерів клінічного перебігу розсіяного склерозу» (номер держреєстрації - 0118U000107). Лабораторна частина виконувалась на кафедрі гістології, цитології та ембріології.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення дисертаційної роботи, її рекомендації та висновки базуються на результатах, які отримані на підставі комплексного анамнестичного та клініко-неврологічного дослідженням (в тому числі розширеної шкали оцінки ступеня інвалідизації та шкали ураження функціональних систем за J. Kurtzke), імунобіологічного дослідження (визначення загального вмісту імуноглобулінів IgG та імунних комплексів імуноглобулінів IgG та IgM у зразках сироваток крові людини та ЦСР, лектин-імуноферментний аналіз для визначення глікозилювання імуноглобулінів, визначення гліканів методом капілярного електрофорезу – індукованої лазером флуоресценції, афінна очистка препаратів імуноглобулінів Ig, мас-спектрометричний аналіз, кон'югація антитіл із магнітними наноносіями,

виділення специфічних аутоантитіл до основного білка мієліну), а також статистичного методу обробки отриманих результатів.

Основні положення роботи є обґрунтованими і достовірними, так як базуються на аналізі достатнього клінічного матеріалу (141 хворих з РС та 32 осіб групи контролю). Визначення нових діагностичних і прогностичних біомаркерів цього захворювання шляхом дослідження змін глікозильних детермінант імуноглобулінів у зразках сироватки крові та цереброспінальної рідини.

Мета роботи – оптимізація діагностики та прогнозування перебігу РС із урахуванням коморбідної патології; розробка критеріїв переходу клінічно ізольованого синдрому в клінічно достовірний РС, що базується на комплексному клініко-неврологічному та імунобіологічному дослідженні.

Для досягнення мети автором було сформульовано 6 завдань, які вирішувалися за допомогою комплексу сучасних методик дослідження. Це визначити клініко-неврологічні характеристики РС при наявності у хворих коморбідної патології, оцінити діагностичне та прогностичне значення процесів глікозилювання імуноглобулінів у крові та цереброспінальної рідині (ЦСР), оцінити клінічне та імунобіологічне значення парних зразків сироватки крові та ЦСР хворих на РС щодо змін глікозилювання імуноглобулінів як біомаркера переходу КІС в клінічно достовірний РС, дослідити зміни вмісту глікоформ IgG на молекулах імуноглобулінів як діагностичного біомаркера аутоімунного процесу, дослідити зміни вмісту гліканів у ЦСР та сироватці крові як діагностичного біомаркера РС, а також оцінити діагностично-прогностичне значення експонування глікозильних залишків на аутоантитілах до ОБМ та загальних антитілах сироватки крові залежно від клінічних особливостей РС та проведеної терапії.

В роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Новизна наукових положень, висновків та рекомендацій

Вперше було вивчено поширеність та структуру коморбідної патології при РС, її вплив на прогресування неврологічного дефіциту та тривалість перебігу захворювання, появу коморбідної патології у часовому зв'язку з першими проявами РС.

Запропоновано нові діагностичні та прогностичні біомаркери РС на підставі клініко-неврологічних та імунобіологічних досліджень змін глікозильних детермінант у сироватці крові та лікворі хворих.

Вперше дослідили маркерні властивості глікозилювання імуноглобулінів у зразках сироватки крові та цереброспінальної рідини при РС методом лектин-імуноферментного аналізу, причому визначено, що зміни глікозилювання імуноглобулінів відбуваються в усіх субкласах імуноглобулінів IgG. Підтвердили, що процес глікозилювання імуноглобулінів проявляється підвищенням активності захворювання та корелює із збільшенням тривалості хронічного запального процесу при РС.

Вперше підтвердили роль дослідження парних зразків сироватки крові та цереброспінальної рідини (ЦСР) при РС щодо змін глікозилювання імуноглобулінів з використанням лектинів SNA та PSqL для оцінки переходу клінічно ізольованого синдрому РС (КІС) в клінічно достовірний РС (КДРС).

Вперше запропонували для визначення аутоімунного процесу при РС вивчали рівень глікоформ IgG методом капілярного-електрофорезу-індукованої лазером флуоресценції.

Вперше встановили, що зміни гліканів імуноглобулінів у ЦСР та сироватці крові хворих на РС можна використовувати для підтвердження аутоімунного характеру патологічного процесу у пацієнтів із симптомами ураження ЦНС.

Вперше провели оцінку діагностично-прогностичного потенціалу змін глікозилювання аутоантитіл до ОБМ при РС.

Вперше створили магнітні мікрокон'югати на основі ОБМ та проаналізували їх використання для виділення аутоантитіл до ОБМ із сироватки крові при РС.

Вперше провели визначення експонування глікозилних залишків на аутоантитілах до ОБМ та загальних антитілах сироватки крові хворих на РС залежно від клінічних особливостей захворювання та проведеної терапії.

Беручи до уваги результати проведених досліджень процесів глікозилювання антитіл у сироватці крові та ЦСР хворих на РС, вперше встановили важливість цих процесів як з позиції розгляду їх як ключової ланки в патогенезі захворювання, так і як надійного біомаркера активності, прогресування РС та терапевтичної відповіді при цьому патологічному стані. Отже, вперше, використовуючи сучасні імунобіологічні методи, знайдено нові біомаркери, які дозволяють покращити діагностику цього захворювання, а також оцінити ефективність проведеної терапії.

Вищенаведені положення наукової новизни не викликають заперечень.

Теоретичне значення отриманих результатів

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Наукове значення роботи полягає у поглибленому вивченні структури та поширеності коморбідної патології при розсіяному склерозі.

Практичне значення отриманих результатів

Доведено, що не лише РС впливає на перебіг супутніх захворювань, а й супутні захворювання обтяжують перебіг РС. Визначили структуру коморбідної патології за класами у хворих на РС залежно від віку, статі, ступеня їх інвалідизації за шкалою EDSS та зв'язок з дебютом РС.

Обґрунтували доцільність проведення комплексного клініко-неврологічного та імунобіологічного обстеження хворих на РС. Виявили відмінності в глікозилюванні імуноглобулінів за даними експонування гліканів у сироватках крові здорових донорів, хворих на РС та ЦСР пацієнтів із РС, що дозволяє вважати їх важливим діагностичними маркерами при РС, так як в рутинній практиці визначення вказаних показників у сироватці крові є доступнішим методом діагностики у порівнянні з дослідженням ЦСР.

Для прогнозування перебігу РС, зокрема переходу КІС РС в КДРС запропонували проводити дослідження вмісту глікоформ IgG на молекулах

імуноглобулінів і визначили її маркерні властивості. Виявили зростання вмісту бісектуючих форм гліканів, що пояснює зростання зв'язування лектину LCA, AAL.

Для діагностики активності та прогресування захворювання і накопичення в організмі імуноглобулінів із зміненим «прозапальним» спектром гліканів, що важливо для визначення початку захворювання на РС, запропонували використовувати лектин-імуноферментний аналіз, який показав достовірне зростання експонування гліканів – мішеней зв'язування лектину AAL на імуноглобулінах IgG пацієнтів із РС.

Встановили, що визначення олігоклональних смуг IgG у ЦСР у хворих на РС є більш чутливим методом для встановлення достовірного діагнозу РС порівняно із даними МРТ дослідження.

Довели, що з метою оцінки ефективності призначеної терапії у хворих на РС доцільно враховувати зміни глікозилювання аутоантитіл до ОБМ у сироватці крові.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну роботу лікувальних закладів Львівської, Волинської, Луганської (КНП «Центр ПМСД Кременської райради») областей. Результати роботи були впроваджені також в навчальний процес на кафедрі неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, кафедрі неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі неврології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати наукових досліджень автора відображені у 12 наукових працях, серед них: 9 статей (із них 6 - у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, серед яких 3 одноосібні, – у виданнях, що цитуються в міжнародних науково-метричних базах даних, та 3 – у провідних виданнях, що індексуються базами даних Scopus/Web of Science), 3 тез доповідей - у

матеріалах науково-практичних конференцій. Автором особисто здійснено аналіз наукової літератури. Спільно з науковим керівником сформульовані мета та завдання дисертаційної роботи, розроблені план, дизайн дослідження. Дисертанткою самостійно виконано комплексне клініко-неврологічне обстеження хворих на РС, здійснене формування та обробка первинної документації, проведена статистична обробка та аналіз отриманих результатів. Консультативну допомогу та сприяння при виконанні імунобіологічних лабораторних досліджень за темою роботи надав д.біол.н., професор кафедри гістології, цитології та ембріології ЛНМУ ім. Данила Галицького Білий Ростислав Олександрович.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційну роботу викладено на 205 сторінках друкованого тексту, з них основного тексту – на 178 сторінках, ілюстровано 6 таблицями й 48 рисунками. Наукова праця складається з анотацій (українською, російською та англійською мовами), вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

У ВСТУПІ відповідно вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт викладена інформація, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації.

«РОЗДІЛ 1 Огляд літератури» викладено на 35 стор., об'єм якого допустимий у дисертаційних роботах. У ньому відображено особливості коморбідних захворювань в неврологічній практиці та зокрема при РС, а також роль глікозилування імуноглобулінів в патогенезі РС, імуноглобіліни ЦСР при РС, біомаркери ЦСР при РС.

Ґрунтуючи свою думку на даних літератури, автором досить логічно доведено актуальність вибраної теми та її завдань. Викликало сумнів застосування слова «коморбідність», яка є у хворих з РС, замість «супутніх» захворювань, оскільки не вся патологія, яку демонструє автор в дослідженні, патогенетично пов'язана з РС. В огляді чітко представлені типи коморбідності

(причинна, ускладнена, ятрогенна, неуточнена, випадкова коморбідності) і доведена коректність застосування даного визначення. Автор детально зупиняється на вивченні больового синдрому, зокрема цефалгії при РС та болю, спричиненого вертеброгенною патологією. Грунтуючись на відсутності надійних маркерів діагностики, перебігу та ефективності лікування РС, доведена потреба у пошуку біомаркерів, що здатні не лише слугувати критерієм діагностики цього захворювання, а й характеризувати його особливості та передбачати клінічний перебіг, потреба у створенні алгоритму використання таких діагностично-прогностичних лабораторних тестів при цьому захворюванні.

В «РОЗДІЛІ 2 Матеріал та методи дослідження» подано загальну характеристику та дизайн роботи. Під час дослідження, яке тривало з 2016 по 2019 рр., проведено клініко-неврологічне, МРТ та лабораторне обстеження 141-му хворому на РС різної статі віком від 18 до 60 років із середньою тривалістю РС 9,6 років, ступінь важкості за шкалою EDSS - 1,5 - 5,5 бали. Усі пацієнти мали ремітуючо-рецидивуючий перебіг або знаходилися на стадії КІС.

Дослідження проводилося в 4 етапи: 1 етап - дослідження поширеності та структури коморбідної патології у 77 хворих на РС. За віковою ознакою хворих було розділено на 4 групи. На 2 етапі вивчали діагностичне та прогностичне значення процесів глікозилювання імуноглобулінів з аналізом експонування гліканів у зразках сироватки крові та ліквору у 20 хворих (у 12 з них - і ЦСР), а крім того проаналізували 18 зразків сироватки крові здорових донорів. У 40% осіб з РС діагностовано КІС, у решти - клінічно достовірний РС (КДРС). На 3 етапі проводили дослідження парних зразків сироватки крові та ЦСР хворих на РС щодо змін глікозилювання імуноглобулінів у 7 пар зразків сироваток крові і цереброспінальної рідини з попереднього, другого етапу, з порівнянням із показниками контрольної групи. На 4 етапі визначали експонування глікозильних залишків на аутоантитілах до ОБМ та загальних антитілах сироватки крові хворих на РС залежно від клінічних особливостей

захворювання із залученням 44 пацієнтів, рандомізуючи їх за типом проведеної терапії: нативні (17 осіб), яким призначали стероїди (12 осіб) і 15 хворих, які лікувалися інтерфероном $\beta 1B$ (ІФН). Дані порівнювали з показниками 23 практично здорових осіб.

Викладено методики, що використовувалися в роботі: клініко-неврологічне (шкали EDSS, шкали ураження функціональних систем за J. Kurtzke), імунологічні лабораторні методи (визначали загальний вміст імуноглобулінів IgG, імунних комплексів імуноглобулінів IgG-IgM в сироватці крові та ЦСР; проводили лектин-імуноферментний аналіз для визначення глікозилювання імуноглобулінів; визначали глікани методом капілярного електрофорезу – індукованої лазером флуоресценції; проводили афінну очистку препаратів імуноглобулінів IgG, Мас-спектрометричний аналіз Fc-глікозилювання отриманих фракцій; кон'югацію антитіл із магнітними наноносіями та виділення специфічних аутоантитіл до ОБМ). Хворі підписували поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Досить потужним з детальною презентацією потреби у використанні є представлення методик статистичного аналізу результатів для вирішення завдань дослідження.

РОЗДІЛ 3 присвячений клінічній характеристиці хворих на РС з коморбідною патологією. Виявили 16 класів коморбідних захворювань за МКХ-10; було діагностовано 133 нозологій з найвищим рівнем захворюваності на хвороби органів травлення. Друге місце зайняли хвороби сполучної тканини та кістково-м'язової системи. Захворювання органів дихання посідали третє місце.

Проведена також гендерна характеристика коморбідності у пацієнтів з РС. Першу трійку у чоловіків становили власне хвороби органів травлення, сечостатевої та ендокринної систем. У жінок же, хворих на РС, найчастіше виявляли хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини, а також респіраторної системи та органів кровообігу. Дивно, але факт, що інфекційні захворювання в структурі коморбідної патології при РС представлені досить

малою часткою, адже встановлено, що саме інфекційні агенти є одними з тригерів РС.

Остеохондроз та гастродуоденіт – це 2 нозології, поширеність (випадків на 100 осіб) якої була найвищою серед осіб з РС, тому і проводили порівняння інших хвороб саме з цими двома. Згідно до клінічної класифікації, поширеність онкологічних захворювань становить $44,16 \pm 5,66$ випадків на 100 пацієнтів або 25,56% з-поміж усіх коморбідних захворювань.

Для вивчення впливу коморбідних захворювань на перебіг РС було порівняно групи пацієнтів, у яких супутня патологія виникла до та після дебюту РС. Переважну більшість ($t=4,72$; $p<0,01$) випадків виникнення коморбідного захворювання (64%) було відмічено після початку РС, і ступінь важкості за шкалою інвалідизації EDSS є вищою на 17,9% ($t = 2,25$; $p<0,05$). Слід зазначити, що в дослідженні до дебюту РС у оглянутих пацієнтів було діагностовано 30 нозологій. Цікавим виявився факт, що поява супутньої патології у більш старшому віці призводить до більш значимої інвалідизації хворих на розсіяний склероз.

На початку РОЗДІЛУ 4 «Патогенетичне значення змін глікозильованих детермінант імуноглобулінів у сироватці крові та ЦСР як маркера запальних процесів при РС» дисертантка доводить нагальну потребу пошуку біомаркерів діагностики РС та маркерів прогнозування розвитку хвороби і оцінки ефективності лікування. Причому в ідеалі поява маркерів мала би передувати виявленню наслідків процесу демієлінізації – вогнищ на МРТ.

Не дивлячись на неоднорідність деяких характеристик досліджуваних хворих (бал EDSS в обстежених знаходився у діапазоні від 1,5 до 4,5 балів, 13 пацієнтів (65,0%) були в стадії загострення та приймали лікування солумедролом, у 15% випадків не спостерігалися ті зміни, що відповідають критеріям для встановлення достовірного діагнозу РС, на даному етапі вдалося досягнути намічених завдань.

Хоч кількість детектованих молекул імуноглобулінів у хворих з РС та здорових осіб, а також у лікворі при РС була однаковою, рівень експонування

корових фукозильних та термінальних сіалільних залишків у сироватці крові та лікворі у пацієнтів із РС достовірно різнилася із здоровими. Далі автором досліджується різниця цих даних в 7-ми парних зразках пацієнтів з РС: у крові й лікворі. Аналіз клінічного перебігу РС у цих пацієнтів з метою виявлення можливих клінічних закономірностей і прогностичних факторів переходу КІС в клінічно достовірний РС відобразився в презентації клінічних випадків. Відмічено, що у 4 пацієнтів аналіз на вміст олігоклональних сужок був негативний, хоча виявлено зменшенням рівня сіалованих форм гліканів імуноглобулінів у ЦСР всіх досліджуваних пацієнтів з РС. Крім того, оцінка даних цих пацієнтів дозволила висловити припущення, що визначення олігоклональних IgG у ЦСР у хворих на РС є більш чутливим методом для постановки достовірного діагнозу РС порівняно з даними МРТ. Заглиблюючись в науковий пошук, автор роботи проводила визначення вмісту окремих гліканів на молекулах імуноглобулінів IgG сироватки методом капілярного-електрофорезу-індукованої лазером флуоресценції, оскільки метод лектин-імуноферментного аналізу не здатний оцінити кількісний вміст окремих глікоформ імуноглобулінів, яких може бути близько 30 різних типів, тобто він не є специфічним. Дизайн детально описаний, роз'яснено кожен крок дослідження, причому аналіз окремих глікоформ проводили для кожного пацієнта (із антитіло-залежними та -незалежними аутоімуунними захворюваннями) в рамках спільної роботи з Дослідним центром молекулярної медицини Університету Дебрецену (Угорщина). Провели попарний аналіз вмісту сіалованих та бісектуючих фракцій і найвірогідніші дискримінаційні результати отримано для пари глікоформ FA2(3)G1S1 та FA2BG2. Отримані дані співпали, а значить і підтвердили існуюче припущення про зміни глікоформ при аутоімуунних захворювань. В рамках пошуку специфічного маркеру РС наступним кроком роботи було з'ясувати, чи зміна глікоформ у ЦСР є притаманною запальним процесам в загальному чи лише РС; дослідження проводилося у партнерстві з Університетською клінікою м. Ерланген. Було встановлено, що зміни глікозилювання молекул

IgG ЦСР при порівнянні з даними крові не залежать від того, чи захворювання носить запальний характер.

РОЗДІЛ 5 присвячений оцінці діагностично-прогностичного потенціалу глікозилювання аутоантитіл до ОБМ при РС. Для цього залучили здорових донорів, 17 первинних (нелікованих, нативних) пацієнтів, 12 пацієнтів, які зазнавали терапії кортикостероїдами, тобто в період загострення, та 15 осіб на терапії ІФН в період прогресування. Дослідивши рівень зв'язування лектину AAL та лектину LCA із фукозовмісними гліканами імуноглобулінів IgG, а також рівень зв'язування лектину AAL із сіаловмісними гліканами у зразках досліджуваних сироваток та препаратах анти-ОБМ антитіл та тотальних антитіл, виділених із сироваток крові хворих на РС, було зроблено висновок, що глікан - ліганд лектину AAL на молекулі IgG може слугувати показником тривалості, активності та прогресування захворювання і накопичення в організмі імуноглобулінів із зміненим «прозапальним» спектром гліканів, що важливо для визначення початку захворювання на РС, а процес глікозилювання імуноглобулінів проявляється підвищенням активності захворювання та корелює із збільшенням тривалості хронічного запального процесу.

У ПІДСУМКУ дисертації подано стислий аналіз одержаних результатів, їх порівняння з аналогічними результатами вітчизняних та іноземних праць.

Проведені дослідження дозволили на підставі детального вивчення коморбідної патології у хворих на РС, вивчення природи імуноглобулінів IgG, що з'являються у сироватці крові та ЦСР при РС, визначення маркерів РС із дослідженням рівня сіалових кислот на анти-ОБМ антитілах та фукозильних залишків, розкрити нові патогенетичні ланки РС, що допомагатимуть покращити діагностику захворювання, вибрати терапію і оцінити ефективність призначеного лікування.

ВИСНОВКИ. Зазначено, що в дисертаційній роботі представлено новий підхід щодо покращення діагностики розсіяного склерозу із урахуванням

коморбідної патології при цьому захворюванні та визначення нових діагностичних і прогностичних біомаркерів РС у зразках сироватки крові та цереброспінальної рідини.

У 7 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ витікають з отриманих наукових результатів, вони змістовні і вже пройшли достатню клінічну апробацію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ містить 259 найменувань, із яких 37 кирилицею, 222 латиницею. Переважна частина джерел - за останні 5 років.

В опублікованих наукових працях усі наукові результати, положення, висновки і рекомендації автора відображені повністю. Кількість наукових друкованих праць за темою дисертації і фахові видання, в яких вони опубліковані, відповідають чинним вимогам.

Оцінюючи позитивно представлену дисертаційну роботу, слід зазначити про відсутність принципових зауважень.

Хотілося би почути у дискусії відповіді дисертантки на декілька запитань. Дисертація Гички К.М. в цілому містить відповіді на них, проте нам здається доцільним підвести певний підсумок.

1. Чи були хворі без супутньої патології? Який у них був перебіг РС?
2. В роботі представлено часовий інтервал між виникненням супутньої патології та дебютом розсіяного склерозу. Прокоментуйте, будь ласка, практичний вихід з отриманих даних.

3. Чим, на Вашу думку, зумовлена така невелика кількість інфекційних захворювань у досліджуваних хворих з РС, адже відомими чинником захворювання є інфекційний агент, зазвичай це вірус.

Висновок. Дисертація Гички Катерини Миколаївни «Розсіяний склероз: дослідження коморбідної патології та розробка діагностично-прогностичних критеріїв з використанням гліканових маркерів імуноглобулінів» є закінченим науковим дослідженням, в якому представлено нове вирішення актуальної

Висновок. Дисертація Гички Катерини Миколаївни «Розсіяний склероз: дослідження коморбідної патології та розробка діагностично-прогностичних критеріїв з використанням гліканових маркерів імуноглобулінів» є закінченим науковим дослідженням, в якому представлено нове вирішення актуальної проблеми оптимізації діагностики та уточнення патогенетичних механізмів перебігу РС із урахуванням коморбідної патології; розробка критеріїв переходу клінічно ізольованого синдрому в клінічно достовірний РС, що базується на дослідженні змін глікозильних детермінант імуноглобулінів у зразках сироватки крові та цереброспінальної рідини.

За своєю актуальністю, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота Гички Катерини Миколаївни «Розсіяний склероз: дослідження коморбідної патології та розробка діагностично-прогностичних критеріїв з використанням гліканових маркерів імуноглобулінів» відповідає всім вимогам пп.10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року щодо дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії
Івано-Франківського національного
медичного університету,
д.мед.наук, професор



В.А. Гриб

Підпис ЗАСВІДЧУЮ	
[Handwritten signature]	
№ 13	
2021 р.	
Підпис	[Handwritten signature]
Прізвище	[Handwritten signature]