

ЗАТВЕРДЖУЮ



Ректор Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького МОЗ України  
академік НАМН України, д.фарм.н.,  
проф. Зіменковський Б.С.  
2020 року

## ВИСНОВОК

### ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

*Гички Катерини Миколаївни*

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

здобувача ступеня доктора філософії  
за спеціальністю 222 Медицина(галузь знань 22 Охорона здоров'я)

Комісія, створена згідно рішення Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №5-ВР від «30» вересня 2020 року) у складі голови комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації професора кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Мар'єнко Лідії Борисівни та рецензентів: д.мед.н., професора кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Луцика Олександра Дмитровича та к.м.н., доцента кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Щоробури

Марії Стефанівни проаналізувала результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії Гички Катерини Миколаївни освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомилася з дисертацією та опублікованими науковими працями, які розкривають основний зміст дисертації, заслухала доповідь здобувача та відповіді здобувача на запитання присутніх на спільному фаховому семінарі кафедр неврології; гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол №6 від 15 жовтня 2020 року).

#### **Актуальність теми дисертації.**

Одним із пріоритетних напрямків сучасних наукових досліджень у клінічній неврології є вивчення нових патогенетичних механізмів розвитку розсіяного склерозу (РС) та пошук надійних критеріїв для його діагностики з метою оптимізації лікувальної тактики та оцінки прогнозу цього захворювання.

Актуальність проблеми зумовлена зростаючою поширеністю патології та відчутними її соціально-економічними наслідками (друге місце серед причин інвалідизації внаслідок хвороб нервової системи, потреба у довготривалому лікуванні та реабілітації), а також значною питомою вагою розсіяного склерозу у структурі захворюваності населення молодого, працездатного віку.

Переважає більшість хворих на розсіяний склероз має коморбідну патологію. У разі коморбідності розсіяного склерозу з низкою захворювань та станів актуальною є проблема наростання темпів його прогресування та важкості, що вимагає більш глибокого вивчення поширеності та структури коморбідної патології у осіб з розсіяним склерозом. Також, до кінця не зрозуміло, які саме супутні захворювання домінують при РС серед жителів Львівської області.

На сьогоднішній день патофізіологічні механізми розвитку розсіяного склерозу вивчені недостатньо. Відомо, що РС виникає у відповідь на утворення

аутоантитіл до компонентів центральної нервової системи (ЦНС). Аутоімунним захворюванням, до яких відноситься і РС, притаманна поява імуноглобулінів (IgG) із зміненим спектром глікозилювання, які володіють патологічними прозапальними властивостями. Різноманітність гліканів у складі імуноглобулінів, а також вплив імуноглобулінів на функцію антитіл робить їх як цікавими об'єктами-маркерами захворювань, так і потенційними терапевтичними агентами, адже знаючи конфігурацію необхідного глікану прозапальні антитіла можна перетворити у антизапальні.

Неухильне прогресування інвалідизації пацієнтів, у поєднанні з недосконалим розумінням виникнення та розвитку РС, складним діагностичним пошуком, лікуванням, прогнозуванням його перебігу, доводять необхідність пошуку біомаркерів цього захворювання. Завдання останніх полягає, як діагностиці самого РС, так і у визначенні його окремих клінічних особливостей, а також у прогнозуванні подальшого розвитку хвороби й оцінці проведеного лікування. Пошук надійних біомаркерів імунопатологічних процесів, які б допомагали при постановці діагнозу РС, прогнозуванні його перебігу та оцінюванні ефективності проведеної терапії, на сучасному етапі залишається пріоритетним завданням неврології.

Незважаючи на те, що біомаркери в сироватці крові є досить інформативними, біомаркери цереброспінальної рідини (ЦСР) надають інформацію про те, що відбувається в ЦНС з меншою варіабельністю. ЦСР є основним діагностичним джерелом, оскільки омиваючи тканини мозку, вона буде першим середовищем, де можуть накопичуватися «маркери» захворювання, пов'язаного з ЦНС. Недавні дослідження з новими біомаркерами свідчать про те, що аналіз ліквору є надзвичайно важливим для встановлення достовірного діагнозу РС та його прогнозу. Нові біомаркери ЦСР можуть сприяти оцінці активності захворювання, терапевтичному моніторингу РС, а також робить більш точними прогностичні висновки. Тому аналіз особливостей глікозилювання IgG в ЦСР з метою пошуку нових більш надійних біомаркерів РС та встановлення їх зв'язку із змінами

глікозилювання IgG у сироватці крові пацієнтів із РС є доцільним та актуальним.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів.**

У ході виконання дисертаційної роботи аспірантом вперше було вивчено поширеність та структуру коморбідної патології при РС, її вплив на прогресування неврологічного дефіциту та тривалість захворювання, появу коморбідної патології у часовому зв'язку з першими проявами РС.

Вперше на підставі клініко-неврологічних та імунобіологічних досліджень змін глікозильних детермінант у сироватці крові та лікворі хворих запропонували нові діагностичні та прогностичні біомаркери розсіяного склерозу. Вперше дослідили маркерні властивості глікозилювання імуноглобулінів у зразках сироватки крові та цереброспінальної рідини хворих на розсіяний склероз методом лектин-імуноферментного аналізу. Вперше клінічно підтвердили, що процес глікозилювання імуноглобулінів проявляється підвищенням активності захворювання та корелює із збільшенням тривалості хронічного запального процесу при РС.

Вперше підтвердили діагностичну роль дослідження парних зразків сироватки крові та цереброспінальної рідини хворих на розсіяний склероз щодо змін глікозилювання імуноглобулінів з використанням лектинів SNA та PSqL, при оцінці переходу клінічно ізольованого синдрому РС (КІС) в клінічно достовірний РС (КДРС).

Вперше запропонували для визначення аутоімунного процесу визначати глікоформи IgG методом капілярного-електрофорезу-індукованої лазером флуоресценції.

Вперше встановили, що зміни гліканів імуноглобулінів у ЦСР та сироватці крові хворих на розсіяний склероз 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 розсіяному склерозі.

Вперше створили магнітні мікрокон'югати на основі основного білка мієліну та проаналізували їх використання для виділення аутоантитіл до ОБМ із сироватки крові хворих на розсіяний склероз.

Вперше провели визначення експонування глікозильних 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 нами досліджень процесів глікозилювання антитіл у сироватці крові та церебро-спінальній рідині 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.

Вперше, використовуючи сучасні імунобіологічні методи, знайдено нові біомаркери, які дозволяють покращити діагностику цього захворювання, а також оцінити ефективність проведеної терапії.

### **Теоретичне значення отриманих результатів**

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Наукове значення роботи полягає у поглибленому вивченні структури та поширеності коморбідної патології при розсіяному склерозі. Встановлено зв'язок коморбідної патології із розвитком розсіяного склерозу. Показали, що не лише розсіяний склероз впливає на перебіг супутніх захворювань, а і супутні захворювання роблять перебіг РС важчим. Виявили основні класи коморбідних захворювань згідно МКХ-10 і визначили структуру коморбідної патології за класами у хворих на РС залежно від віку, статі обстежених, ступеня їх інвалідизації за шкалою EDSS та відношення до дебюту РС. Довели, що розуміння механізмів впливу коморбідної патології на перебіг РС, дає змогу конкретизувати вказані процеси і є пріоритетним завданням проведеного дослідження. Обґрунтували доцільність вивчення структури коморбідної патології у хворих на розсіяний склероз.

## Практичне значення отриманих результатів

У ході виконання дисертаційної роботи здобувачем обгрунтовано доцільність проведення комплексного клініко-неврологічного та імунобіологічного обстеження хворих на РС. Виявили зміни щодо експонування гліканів у сироватках крові здорових донорів, хворих на РС та ЦСР пацієнтів із РС, які вказують на істотні зміни глікозилювання, що дозволяє відрізнити як сироватку здорових донорів від сироватки хворих, так і ЦСР від сироватки пацієнтів із РС. Довели, що глікозилювання імуноглобулінів є важливим діагностичним маркером при РС, так як визначення вказаних показників у сироватці крові є набагато простішим та доступнішим методом діагностики у порівнянні з дослідженням ліквору.

Для прогнозування РС, зокрема переходу клінічно ізольованого синдрому РС в клінічно достовірний РС, запропонували проводити дослідження вмісту глікоформ IgG на молекулах імуноглобулінів у хворих на РС 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.

Доказали, що з метою оцінки ефективності проведеної терапії у хворих на РС доцільно враховувати зміни глікозилювання аутоантитіл до основного білка мієліну у сироватці їх крові.

Результати дослідження впроваджено у 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» та в практичну діяльність неврологічних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, Волинської обласної клінічної лікарні, КНП «Центр ПМСД Кременської райради».

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

Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів дослідження, оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні для обґрунтування наукових положень дисертації. Сформульовані в дисертації положення базуються на достатній кількості хворих та використанні сучасних діагностичних, лабораторних, імунобіологічних методів досліджень. У дисертаційній роботі викладено клініко-статистичний аналіз результатів клініко-неврологічного та лабораторного обстеження 141-го хворого на РС різного віку та статі, які проходили комплексне амбулаторне або стаціонарне лікування на клінічній базі кафедри неврології (неврологічне відділення КЗ ЛОР Львівської обласної клінічної лікарні) у період з 2016 по 2019 рр.

При аналізі отриманих результатів дисертантом Гичкою Катериною Миколаївною було застосовано засоби програмного забезпечення Microsoft Excel, AtteStat, SPSS та Statistica. Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

Первинні матеріали дисертації перевірені комісією, яка була створена наказом ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України № 3413-з від 08.12.2017 р. «Про склад комісії з перевірки первинної документації науково-дослідних робіт», у складі: голова – д.мед.н., професор Соломенчук Т.М., члени – д.мед.н., професор Склярів С.Я., д.мед.н., професор Андріюк Л.В. Перевірка первинної документації показала повну вірогідність матеріалів, на вивченні та обробці яких побудована дисертаційна робота. Усі документи оформлені згідно з вимогами, результати

досліджень проаналізовані сучасними статистичними методами. Зауважень щодо упорядкування первинної документації немає. При порівнянні узагальнених даних з фактичними матеріалами виявлено їх повну відповідність. Рукопис дисертації отримав позитивну оцінку при перевірці на академічний плагіат.

**Наукова обґрунтованість базових положень дисертаційної роботи** Гички К.М. за результатами апробації на спільному фаховому семінарі кафедри неврології; гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України не викликає сумнівів.

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

Усі основні результати і нові наукові положення дисертаційної роботи повністю опубліковані у наукових журналах і висвітлені в матеріалах науково-практичних конференцій. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт. Серед них: 9 статей (із них 6 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, серед яких 3 одноосібні, та 3 – у провідних виданнях, що індексуються базами даних Scopus/Web of Science), 3 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 6 робіт опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій, у тому числі з міжнародною участю, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

#### **Конкретний особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист**

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням Гички К.М. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження розроблено спільно з науковим керівником, д.мед.н., професором Негрич Т.І. У співавторстві з науковим керівником визначена методологічна побудова роботи.

Дисертантом самостійно проведений інформаційний і патентний пошук,



аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Всі клінічні спостереження за хворими автором проведено самостійно протягом всього терміну дослідження.

Всі етапи імунобіологічних лабораторних досліджень проведено автором на кафедрі гістології, цитології та ембріології ЛНМУ ім. Данила Галицького (д.біол.н., професор Білий Ростислав Олександрович).

Статистична обробка результатів клінічних досліджень виконана здобувачем самостійно.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання основних наукових положень і висновків дисертації були виконані під керівництвом д.мед.н., професора Негрич Т.І.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

### **Апробація результатів дисертації**

Матеріали дисертаційної роботи були заслухані на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання неврології, психіатрії, наркології та медичної психології», (Тернопіль 2018), XXV Львівський медичний Форум (Львів 2019), міжнародний симпозіум «Immunotechnology in Medicine 2019» Innovation SMART LION (Львів 2019), засідання Львівського обласного товариства неврологів 2017,2018,2019рр.

Згідно з рішенням Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 5-ВР від 30 вересня 2020 р.) дисертація пройшла апробацію на спільному фаховому семінарі кафедр неврології; гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол №6 від 15 жовтня 2020 року) під головуванням професора кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, професора Мар'єнко Лідії Борисівни та за

участю призначених рецензентів: професора кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук Луцика Олександра Дмитровича та доцента кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, кандидата медичних наук, доцента Шоробури Марії Стефанівни, а також запрошених співробітників кафедри неврології, гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

### **Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень**

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Матеріали дисертації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень хворих відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 23 лютого 2017 р. (протокол № 5), 31 жовтня 2017 р. (протокол № 9) та 28 вересня 2020 р. (протокол № 6).

### **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації**

За формою та структурою дисертаційна робота відповідає усім вимогам щодо кваліфікаційної наукової праці. Вона оформлена згідно з вимогами МОН України. У ході обговорення дисертації до неї не було висунуто жодних принципових зауважень стосовно суті роботи.

### **Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття ступеня доктора філософії**

Дисертаційна робота здобувача Гички Катерини Миколаївни на тему «Розсіяний склероз: дослідження коморбідної патології та розробка діагностично-

прогностичних критеріїв з використанням гліканових маркерів імуноглобулінів» (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Негрич Т.І. завідувач кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України) є завершеною науковою працею, у якій наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нові біомаркери для діагностики та прогнозування розсіяного склерозу з використанням гліканових маркерів імуноглобулінів. Отримані результати дисертаційного дослідження мають наукову новизну і практичне значення для охорони здоров'я, зокрема, медицини. Дисертація повністю відповідає вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06 березня 2019 року.

## ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Гички Катерини Миколаївни на тему: «Розсіяний склероз: дослідження коморбідної патології та розробка діагностично-прогностичних критеріїв з використанням гліканових маркерів імуноглобулінів» та наукові публікації, у яких висвітлено основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами (додаток 1), а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару) кафедри неврології, гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького вважаємо, що робота є актуальною для сучасної охорони здоров'я, зокрема, медицини. Це самостійна завершена праця, з чітко окресленою метою та завданнями, в якій використані сучасні методи діагностики, лабораторних та імунобіологічних досліджень. Дисертаційна робота має наукову новизну, теоретичне та практичне значення для охорони здоров'я. Основні результати дослідження та отримані нові наукові дані, висновки та практичні рекомендації висвітлені в повному обсязі в наукових публікаціях, які зараховані

за темою дисертації. Робота виконана з дотриманням вимог академічної доброчесності. Матеріали дисертації щодо обстеження, лабораторних і наукових досліджень хворих відповідають нормам біоетики.

Дисертаційна робота Гички Катерини Миколаївни «Розсіяний склероз: дослідження коморбідної патології та розробка діагностично-прогностичних критеріїв з використанням гліканових маркерів імуноглобулінів» повністю відповідає вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 р. та оформлена відповідно вимогам наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 р., і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Комісія рекомендує ректору Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України подати клопотання до МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Гички Катерини Миколаївни у такому складі спеціалізованої вченої ради:

**Голова разової спеціалізованої Вченої ради:** доктор медичних наук, професор Склярів Євген Якович професор, завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів.

**Рецензент:** доктор медичних наук, професор Луцик Олександр Дмитрович, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів.

**Рецензент:** кандидат медичних наук, доцент Шоробура Марія Стефанівна, доцент кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів.

**Опонент:** доктор медичних наук, доцент Чуприна Геннадій Миколайович доцент кафедри неврології і рефлексотерапії НМАПО імені П. Л.Шупика, м. Київ.

**Опонент:** доктор медичних наук, професор Гриб Вікторія Анатоліївна  
завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського  
національного медичного університету, м. Івано-Франківськ.

**Голова комісії та фахового семінару  
з попередньої експертизи дисертації**  
професор кафедри неврології Львівського  
національного медичного університету імені  
Данила Галицького МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор



Мар'енко Л.Б.

**Рецензенти:**  
професор кафедри гістології, цитології  
та ембріології  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького МОЗ  
України,  
доктор медичних наук, професор



Луцик О.Д.

доцент кафедри патологічної неврології  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького МОЗ  
України,  
кандидат медичних наук, доцент



Шоробура М.С.

**Відповідальна за діяльність**  
разових спеціалізованих вчених рад  
з присудження ступеня доктора філософії  
у Львівському національному медичному  
університеті імені Данила Галицького  
МОЗ України,  
кандидат фармацевтичних наук, доцент



Драпак І.В