

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Рябокони Олени Вячеславівни на дисертаційну роботу Мельник Тетяни
Олександрівни на тему «Моніторинг клінічного перебігу та динаміки
лікування хронічного гепатиту В у осіб, які інфіковані вірусом
імунодефіциту людини », подану до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04
на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.13 – інфекційні хвороби**

Актуальність роботи.

Дисертаційна робота Мельник Тетяни Олександрівни присвячена актуальній проблемі сучасної інфектології, а саме моніторингу хронічного гепатиту В (ХГВ) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. На сьогодні коінфекція ВІЛ/ХГВ набула глобального характеру. За даними експертів ВООЗ у світі живуть 257 млн осіб із ХГВ. Україна належить до країн із середнім рівнем поширення ХГВ серед населення. Поширеність ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції у світі складає 7,4 %. Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів України цей рівень становить за даними Центру громадського здоров'я МОЗ України 3,2 %. Поширенню коінфікування сприяють такі чинники як спільні шляхи інфікування ВІЛ та ВГВ, зростання частки статевих шляхів передачі ВІЛ-інфекції в Україні. Тому найближчим часом слід очікувати також зростання рівнів інфікування ВГВ та його хронізації серед ВІЛ-інфікованих осіб в Україні, що пов'язано із низьким рівнем імунізації дорослого населення та станом імунодефіциту ВІЛ-інфікованих осіб.

Перебіг ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції має свої особливості, що пов'язано із взаємодією вірусів. Так, безперечними чинниками, що мають вплив на перебіг ХГВ у ВІЛ-інфікованих осіб є: імунодефіцит на тлі ВІЛ-інфекції, що спричиняє зростання вірусного навантаження ВГВ, зростання рівня запального процесу у печінці та фібротичних змін. Однак з іншого боку, зменшення або припинення реплікації ВІЛ під впливом високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ)

може також призвести до зростання запального процесу в печінці, що в даному разі є проявом синдрому відновлення імунної системи (СВІС). Тому на сьогодні особливо актуальним постає питання удосконалення моніторингу хворих на ХГВ, які мають коінфікування ВІЛ.

Особливості перебігу ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції вказують на необхідність пошуку додаткових інформативних маркерів, котрі б надавали можливість оцінити природний перебіг ХГВ та контролювати хід та результативність противірусної терапії (ПВТ). Тому, вагомого значення набуває кількісне визначення сироваткового HBsAg (qHBsAg), оскільки його визначення на сучасному етапі можливо використовувати поряд із рівнем HBV DNA для визначення фази природного перебігу ХГВ, моніторингу ПВТ у ВІЛ-негативних пацієнтів. Проте потребує уточнення ряд чинників, котрі впливають на швидке зниження qHBsAg у сироватці крові, і відповідно на ефективність ПВТ у хворих на ХГВ з коінфікуванням ВІЛ. Одним із таких факторів, за даними літератури, може бути виникнення парадоксального підвищення рівнів АЛТ ≥ 5 верхніх меж норми («ALT flare») в перші 12 місяців від початку ПВТ, однак вплив цього ефекту на подальший перебіг ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, а також на динаміку qHBsAg у таких пацієнтів потребує подальшого вивчення та уточнення.

Дисертаційна робота Мельник Тетяни Олександрівни присвячена удосконаленню моніторингу хворих на ХГВ із коінфікуванням ВІЛ шляхом оптимізації діагностики та створення прогностичної моделі наслідків перебігу та прогнозування лікування хворих з ко-інфекцією ХГВ/ВІЛ. Тому дисертаційна робота Мельник Т.О. є безперечно актуальною та своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНМУ ім. М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри «Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів» (№ держреєстрації 0114U003922), «Перебіг інфекційних захворювань в залежності

від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів» (№ держреєстрації 0118U005454).

Наукова новизна одержаних результатів.

Результати, що отримані під час виконання дисертаційної роботи Мельник Тетяни Олександрівни, мають наукову новизну, а саме доведено більш важкий клініко-лабораторний перебіг у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції порівняно з моноінфекцією ХГВ, що характеризувався в 1,45 разів частішими ознаками астено-вегетативного синдрому, в 2,42 рази – диспепсичного, в 2,47 рази скаргами на періодичну нудоту та зниження апетиту, в 1,14 рази вищим рівнем АЛТ в сироватці крові. Встановлено, що серед пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГВ у 2,33 рази частіше були виявлені особи з високим вірусним навантаженням HBV та в 2,60 разів частіше з вираженим фіброзом печінки (F3).

Вперше був встановлений взаємозв'язок кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з основним біохімічним, вірусологічним показниками, а саме зміненим рівнем АЛТ ($r=0,639$) та величиною вірусного навантаження HBV ($r=0,718$).

Дисертанткою вперше виявлено особливості динаміки рівня АЛТ в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції протягом проведення ПБТ. Встановлено збільшення серед них, порівняно з хворими з ХГВ, в 4,50 рази осіб з «ALT flare» через ≤ 6 місяців лікування та зростання кількості хворих з наявністю «ALT flare» відповідно тривалості лікування в 2,33 рази.

Вперше доведено дані щодо динаміки кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції під час проведення ПБТ із застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату. Зафіксовано зниження qHBsAg в сироватці крові в 1,56, 6,61 та 21,10 разів відповідно до термінів лікування. Встановлено в 4,20 рази вищий qHBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через 6 місяців лікування, порівняно з хворими на ХГВ.

Дисертанткою вперше за допомогою параметричного підходу побудована модель впливу факторів на зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці

крові у хворих ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції при проведенні ПБТ. Доведено достовірне прискорення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові у цих хворих з виникненням «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування ($\beta=0.44\pm0.02$, $p<0.0001$), та за наявності у хворих першої та другої стадії ВІЛ на початку лікування ($\beta=-1.38\pm0.03$, $p<0.0001$).

Практичне значення отриманих результатів дослідження.

Отримані в ході дисертаційного дослідження результати мають важливе практичне значення для органів охорони здоров'я. А саме, проведений аналіз клініко-лабораторних даних дозволив отримати нові дані щодо особливостей перебігу ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, ефективності ПБТ із застосуванням тенофовіру дизопроксилу фумарату, динаміки qHBsAg в сироватці крові у хворих та впливу її перебіг різних лабораторних факторів, що допоможе покращити лікування хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГВ.

Дисертанткою запропоновані фактори (виникнення «ALT flare», першої та другої стадії ВІЛ на початку лікування), що позитивно впливають на зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

Результати дослідження впроваджено роботу інфекційних відділень КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1», КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня ІФ ОР» та КП «Хмельницька інфекційна лікарня» ХМР. А також в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

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

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 182 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи", 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Список використаних джерел

викладено на 16 сторінках та включає 27 джерел вітчизняних та 101 зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 34 таблицями та 31 рисунком.

У **вступі** автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну та практичне значення. Чітко сформульовано актуальність та потребу у проведенні дослідження, мету та завдання дослідження. Усі розділи дисертації оформлені згідно вимог.

Розділ 1 «Сучасні аспекти клініки, діагностики та фармакотерапії хронічного гепатиту В» є оглядом літератури. Дисертанткою ретельно проаналізована та висвітлена сучасна епідеміологічна ситуація щодо ХГВ, ВІЛ-інфекції та коінфекції ВІЛ/ХГВ у світі та в Україні. Представлена інформація щодо стратегій ВОЗ та UNAIDS, у тому числі стратегії «90 – 90 – 90», що спрямовані на зниження кількості нових випадків ВІЛ, ХГВ та коінфекції ВІЛ/ХГВ шляхом вчасної діагностики та залучення до ПВТ, у тому числі АРТ із застосуванням нуклеоз(т)идних інгібіторів зворотної транскриптази із подвійною активністю щодо ВІЛ та ХГВ.

Дисертанткою ретельно розглянуто роль маркерів ВГВ в ході природного перебігу ХГВ. Особливу увагу приділено значенню HBsAg та його кількісному визначенню, HBeAg, рівню HBV DNA, а також рівню АЛТ та ступеню фіброзу, котрі використані у класифікації природного перебігу ХГВ відповідно до протоколу EASL-2017. Підсумовуючи, дисертантка зазначає вплив основних чинників на природний перебіг ХГВ та ефективність ПВТ: з боку ВГВ – активність запального процесу, рівень HBV DNA, ступінь фіброзу, а також з боку ВІЛ – рівень імуносупресії (рівень CD4+ лімфоцитів), клінічна стадія ВІЛ-інфекції та розвиток синдрому відновлення імунної системи в результаті призначення ВААРТ.

Під час подальшого обґрунтування автором висвітлено роль кількісного визначення HBsAg для моніторингу природного перебігу та динаміки лікування ХГВ моноінфікованих пацієнтів. Звернуто увагу, що під час застосуванням нуклеоз(т)идних аналогів немає чіткого обґрунтування впливу динаміки qHBsAg

на подальшу ефективність ПБТ ХГВ. Водночас значення qHBsAg у прогнозуванні перебігу ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції фактично не вивчалось.

Окремо дисертантка приділила увагу ролі виникнення парадоксального підвищення рівнів АЛТ ≥ 5 верхніх меж норми («ALT flare») в перші 12 місяців від початку ПБТ щодо прогнозування її ефективності у пацієнтів з моноінфекцією ХГВ. Однак дані стосовно кількості пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, у яких визначається «ALT flare» та динаміка qHBsAg в сироватці крові цих пацієнтів практично не описані в літературних джерелах.

Усе зазначене вище дозволило Мельник Тетяні Олександрівні чітко обґрунтувати напрямок власного дослідження.

Розділ 2 “Матеріали та методи досліджень” дає чітку уяву про дизайн дослідження, критерії включення й виключення з дослідження, критерії постановки діагнозів ХГВ та ВІЛ-інфекція.

Дисертаційна робота включає достатню для проведення дослідження кількість пацієнтів основної групи (60 хворих), групи порівняння (60 пацієнтів) та 60 здорових осіб контрольної групи, наведена загальна характеристика клінічних груп хворих, які включені в дослідження. Описані методи, які були застосовані при обстеженні хворих, а саме клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні та статистичні.

Робота Мельник Тетяни Олександрівни виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів досліджень, а також сучасних статистичних методів при аналізі отриманих даних.

Розділ 3 «Клініко-лабораторна характеристика хворих на хронічний вірусний гепатит В, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини». В розділі 3 дисертанткою детально проаналізовані чинники, котрі мають вплив на природний перебіг ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції. Проаналізовано особливості природного перебігу ХГВ враховуючи основні симптоми, рівні трансаміназ, показники гемограми, HBV DNA, ступінь фіброзу, фазу природного перебігу ХГВ, а також особливу увагу приділено порівнянню рівнів HBsAg між коінфікованими ВІЛ/ХГВ та моноінфікованими ХГВ пацієнтами залежно від

усіх вище перерахованих показників. Додатково дисертанткою проведено аналіз qHBsAg серед коінфікованих ВІЛ/ХГВ залежно від основних індикаторів ВІЛ-інфекції (рівня CD4+, вірусного навантаження ВІЛ та клінічної стадії ВІЛ).

Аналіз результатів отриманих клінічних, серологічних, молекулярно-генетичних досліджень дозволив встановити певні клініко-лабораторні особливості перебігу ХГВ серед коінфікованих пацієнтів. Було з'ясовано наступні особливості: серед коінфікованих ВІЛ/ХГВ було виявлено в 1,71 рази більше осіб з HBeAg негативною хронічною інфекцією ВГВ ніж серед пацієнтів з моноінфекцією ХГВ. Ознаки астеновегетативного, диспепсичного синдромів, скарги на періодичну нудоту, артралгії у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції спостерігалися в 1,45-5,00 рази частіше в порівнянні з хворими з моноінфекцією ХГВ. Основні показники синдромів холестазу та цитолізу у пацієнтів з коінфекцією були в 1,34-1,14 разів вищими за аналогічні показники у моноінфікованих пацієнтів. Серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції в 2,33 рази частіше фіксувалися з високим вірусним навантаженням HBV, яких було в 1,35 разів більше ніж в групі пацієнтів з ХГВ. При вираженому фіброзі печінки (F3) в 2,60 рази частіше виявлялися хворі з коінфекцією ВІЛ/ХГВ.

За результатами дослідження дисертанткою зафіксовано залежність рівнів HBsAg від фази природного перебігу ХГВ та рівня АЛТ, ступеню фіброзу печінки та достовірно вищі рівні HBsAg серед пацієнтів з коінфекцією ХГВ/ВІЛ. Так qHBsAg в сироватці крові був в 2,30 рази вищим серед осіб з HBeAg негативним ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції та в 3,38 рази в цілому в групі, в порівнянні з пацієнтами з ХГВ. При підвищенні рівня АЛТ в сироватці крові у хворих з коінфекцією qHBsAg в сироватці крові був в 19,13 рази вищим ніж за нормального рівня зафіксований та 2,69 рази вищий порівняно з аналогічною групою пацієнтів з ХГВ. Спостерігалось підвищення в 14,19 - 32,73 рази qHBsAg в сироватці крові у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відповідно зростанню стадії фіброзу печінки. Доведено, що qHBsAg в сироватці крові ко-інфікованих пацієнтів зростав у пацієнтів із низьким рівнем CD4+,

високим вірусним навантаженням ВІЛ та зростав у 4,81-5,02 рази відповідно до вищої стадії ВІЛ-інфекції.

Розділ 3 добре ілюстрований рисунками, містить результати дослідження представлені в табличному вигляді та завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу опубліковано 4 наукові праці.

Розділ 4 «Оцінка динаміки лікування у хворих на хронічний вірусний гепатит В, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини».

В даному розділі дисертанткою представлені дані щодо динаміки клінічних та лабораторних показників у коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів у порівнянні із моноінфікованими на тлі противірусної терапії ХГВ. Зокрема, зменшення клінічних симптомів ХГВ у вигляді зменшення проявів астеновегетативного синдрому, скарг на нудоту та зниження апетиту, важкості в правому підребер'ї в 1,20-3,20 рази. Також виявлено позитивну динаміку зі зниженням втричі явищ артралгій та болю в кістках через > 12 місяців від початку лікування. Виявлено незначне підвищення рівня АЛТ в сироватці крові через ≤ 6 місяців ПВТ в 1,10 разів з подальшим зниженням в 1,20-1,46 разів в термінах > 6 місяців терапії. Дисертанткою також було з'ясовано, що серед пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції через ≤ 6 місяців ПВТ було в 4,50 рази більше осіб із «ALT flare» в порівнянні з хворими з ХГВ, та їх кількість зростала в 2,33 рази відповідно тривалості лікування.

Авторкою представлені дані щодо зниження qHBsAg в сироватці крові коінфікованих хворих відповідно термінам терапії в 1,56- 21,10 рази, а за наявності «ALT flare» в 1,31-72,72 рази. Також через $> 6 \leq 12$ та > 12 місяців лікування пацієнти з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції в 2,67 разів частіше досягли зниження qHBsAg в сироватці крові на $2 \log_{10}$ за наявності «ALT flare» та в 13,08 та 6,48 разів, відповідно, частіше, порівняно з хворими без суттєвого підвищення рівня АЛТ в сироватці крові. Найбільше зниження qHBsAg в сироватці крові в 1,63-42,00 рази протягом ПВТ було виявлено також у пацієнтів з початковою кількістю CD4+ 350 кл/мкл, а через > 12 місяців терапії

у групі хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції з $\Delta CD4^+ > 100$ кл/мкл на початку лікування qHBsAg в сироватці крові був нижчим в 11,24 рази, порівняно з групою пацієнтів з стартовим $\Delta CD4^+ 0 - 100$ кл/мкл.

В розділі 4 наведено табличний матеріал, рисунки, розділ завершується резюме, в якому узагальнено основні результати. За матеріалами цього розділу опубліковано 3 наукові праці.

Розділ 5 «Прогнозування наслідків перебігу та лікування у хворих на хронічний гепатит В з коінфекцією ВІЛ за кількісним вмістом HBsAg».

На особливу увагу заслуговує побудова математичної моделі. Математичне моделювання виконано за допомогою параметричного підходу з використанням розподілу Уейбулла (Weibull) часових проміжків до настання події. За допомогою математичного моделювання було доведено достовірне пришвидшення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ інфекції за виникненням «ALT flare» в перші 6 місяців з моменту лікування ($\beta = -0.44 \pm 0.02$, $p < 0.0001$) та за наявності у хворих першої та другої стадії ВІЛ на початку лікування ($\beta = -1.38 \pm 0.03$, $p < 0.0001$).

Дисертанткою також представлено дані щодо уповільнення зниження на $2 \log_{10}$ HBsAg в сироватці крові, котре відбувається у разі збільшення тривалості захворювання ($\beta = -0.16 \pm 0.003$, $p < 0.0001$), збільшення початкового qHBsAg в сироватці крові ($\beta = -2.97 \pm 0.02$, $p < 0.0001$), а також у коінфікованих пацієнтів з «HBeAg позитивним ХГВ» ($\beta = -2.49 \pm 1.28$, $p < 0.05$) та за наявності виражених фібротичних змін в печінці (F3) ($\beta = -0.95 \pm 0.03$, $p < 0.0001$).

Розділ 5 добре ілюстрований рисунками, що відображають результати побудованої математичної моделі, а також відображають приклад прогнозування досягнення зниження qHBsAg на $2 \log_{10}$. Розділ завершується резюме в якому узагальнюються основні результати. За матеріалами цього розділу опублікована 1 наукова праця.

В аналізі і узагальненні отриманих результатів автор надає глибоко обґрунтований аналіз проведених досліджень, що охоплює усі розділи дисертації.

Результати дисертаційної роботи відображені у **висновках**, котрі добре обґрунтовані та відповідають поставленій меті, завданням та змісту дисертації.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, логічно витікають з результатів дослідження й реальні для виконання.

Список використаних джерел складений згідно сучасних вимог та стандартів та містить переважно нові літературні джерела.

Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих працях.

За матеріалами дисертаційної роботи Мельник Тетяни Олександрівни опубліковано 9 наукових робіт, з них 3 статті у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 1 стаття у зарубіжному фаховому журналі, 4 тези в збірниках матеріалів вітчизняних науково - практичних конференцій та 1 теза в збірнику 17th European AIDS Conference.

Основні положення дисертації висвітлені на: VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань в світлі доказової медицини» (Вінниця 2013), науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка. Діагностика. Лікування та профілактика» (Київ, 2014), науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» (Київ, 2015), науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування, профілактика» (Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах» (Київ, 2016), «17th European AIDS Conference» organized by the European AIDS clinical society (Basel, Switzerland, 2019).

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації, віддзеркалює основні положення наукової роботи, підкреслює наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційного дослідження.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає, окрім окремих стилістичних помилок, неточностей у виразах та формулюваннях. Аналіз дисертаційного дослідження та автореферату Мельник Тетяни Олександрівни дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені та мета наукової роботи досягнута. Зазначені зауваження мають виключно технічний характер та не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Зазначені вище зауваження і побажання не є принциповими та не зменшують наукову і практичну цінність дисертації.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на питання:

1. Які патогенетичні механізми пояснюють розвиток парадоксального підвищення активності АЛТ (ефект «ALT flare») на тлі ПВТ у хворих на ХГВ із коінфікуванням ВІЛ?

2. При моніторингу коінфікованих ВІЛ/ХГВ пацієнтів з яким інтервалом часу Ви б рекомендували лікарям повторювати визначення кількісного вмісту HBsAg в сироватці крові?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Мельник Тетяни Олександрівни: «Моніторинг клінічного перебігу та динаміки лікування хронічного гепатиту В у осіб, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини», подана до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України до офіційного захисту на здобуття ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби, виконана на кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук, професора Мороз Лариси Василівни, є самостійною, завершеною науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в якій наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі.

Дисертація Мельник Т.О. повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року, № 1159 від 30.12.2015 року, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019 та № 607 від 15.07.2020), а її автор Мельник Тетяна Олександрівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри інфекційних хвороб

Запорізького державного медичного університету

д.мед.н., професор



порушений підпис О.В. Рябоконь

ПІДТВЕРДЖУЮ

відділу кадрів Запорізького державного медичного університету

26.04

2021 р.

Підпис

Дудур

Т.М. Дудуралова