

ВИСНОВОК
ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Калашника Кирила Вадимовича «Діагностична значимість поліморфізму генів інтерлейкінів в розвитку змішаної кріоглобулінемії при хронічному гепатиті С та прогнозуванні ефективності противірусного лікування»,
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Комісія, створена згідно з Наказом ректора Запорізького державного медичного університету від № 362 від 30.09.2020 року у складі професора кафедри дитячих інфекційних хвороб, доктора медичних наук, Усачової О.В. (голова) та рецензентів: професора кафедри фтизіатрії і пульмонології, доктора медичних наук Разнатовської О.М. та доцента кафедри інфекційних хвороб, кандидата медичних наук Фурик О.О. проаналізувала результати виконання здобувачем кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету Калашником Кирилом Вадимовичем освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомила з текстом дисертації та опублікованими науковими статтями і тезами за напрямом дисертації, висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 9 від 08.10.2020 року, а також заслухала доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи на фаховому семінарі та відповіді здобувача на запитання учасників фахового семінару.

Актуальність теми дисертації. ХГС є однією з найчастіших причин хронічного ураження печінки у світі. Згідно з оцінкам ВООЗ у світі нараховується 71 мільйон хворих на ХГС, при цьому найвища розповсюдженість цієї інфекції спостерігається у Східному Середземномор'ї та Європейському регіоні, що складає 2,3 % та 1,5 % населення відповідно. Суттєвою особливістю ХГС є не лише високий ризик розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, а й формуванням позапечінкових проявів хвороби, які підвищують ризик смертності цих хворих. Роль вірусу гепатиту С (HCV) є доведеною у розвитку HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії та обумовленого нею кріоглобулінемічного синдрому. На сьогодні відомо, що біохімічні ознаки змішаної кріоглобулінемії реєструються у 40-70 % хворих на ХГС, проте клінічні прояви розвиваються лише у 10-15%. Типовою клінічною тріадою кріоглобулінемічного синдрому є шкірна пурпура, виражена загальна слабкість та артралгії (тріада Мельтцера), однак при цьому виникає високий ризик залучення у патологічний процес різних органів і систем з розвитком кріоглобулінемічного нефриту, периферичної сенсорної полінейропатії та інших, що обумовлює труднощі не лише в діагностиці, а й в лікуванні цих хворих. Навіть при

проведенні ПВТ із використанням імунодепресантів або без них, HCV-асоційований кріоглобулінемічний васкуліт залишається тяжким захворюванням із 5-річною смертністю у 25% пацієнтів.

Дослідженню імунопатогенезу ХГС з визначенням ролі різних цитокінів в прогресуванні захворювання, а саме фіброзу печінки, присвячена значна кількість робіт. При цьому роль імунологічних порушень у формуванні HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії залишається недостатньо з'ясованою. Відомо, що маніфестація змішаної кріоглобулінемії пов'язана із тропністю вірусу до В-лімфоцитів, внаслідок чого відбувається надмірна антигенна стимуляція з наступним підвищенням продукції автоантитіл та змішаних кріоглобулінів. Тому особливу увагу привертає з'ясування ролі ІЛ-6 та ІЛ-17 в формуванні змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС. ІЛ-6 має вплив на диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини, приймає участь у регуляції імунної відповіді в якості прозапального цитокіну, у гемопоезі та онкогенезі. ІЛ-17 на сьогодні розглядається як багатофункціональний регулятор імунної відповіді: стимулює епітеліальні, ендотеліальні та фібробластичні клітини для секреції регуляторів запалення, В-клітинну та Т-клітинну імунну відповідь при інфекційних та аутоімунних захворюваннях.

В сучасних дослідженнях імунопатогенезу ХГС особлива увага приділяється визначенню не лише вмісту окремих цитокінів, але й поліморфізму генів, що їх кодують. Це пов'язано з тим, що поліморфізм генів інтерлейкінів може вплинути не лише на природній перебіг захворювання, а й на результативність лікування, проте ці питання лише починають вивчатися. Найбільш визначеною вважається роль поліморфізму гену ІЛ-28В як предиктора успішності подвійної ПВТ пегельованим інтерфероном (peg-IFN α) та рибавірином (RBV) хворих на ХГС, інфікованих 1 генотипом вірусу. Однак цей предиктор втратили своє прогностичне значення з появою препаратів з прямим противірусним механізмом дії.

Сучасні підходи до ПВТ хворих на ХГС останнім часом зазнали суттєвих змін. Поява противірусних препаратів з прямим противірусним механізмом дії другого покоління дозволила суттєво скоротити тривалість ПВТ та використовувати різні схеми лікування, ефективність яких сягає 90 % й вище. Згідно з існуючими міжнародними рекомендаціями, переважна більшість схем ПВТ включають софосбувір (SOF), що є потужним інгібітором HCV NS5B полімерази з високим генетичним бар'єром резистентності та сприятливим профілем безпеки. В Україні з 2015 року з'явилася можливість ПВТ хворих на ХГС за сучасною схемою лікування peg-IFN+SOF+RBV, яка триває лише 12 тижнів незалежно від генотипу вірусу HCV. Поява нових комбінованих схем лікування потребує пошуку нових прогностичних предикторів успішності терапії.

Недостатнє вивчення імунопатогенезу формування змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС з урахуванням клініко-патогенетичної ролі поліморфізму генів, що кодують імунну відповідь, необхідність пошуку інформативних предикторів успішності ПВТ при застосуванні нових схем терапії й обумовило напрямок нашого дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено клініко-прогностичне значення поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) в розвитку змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС. Доведено, що генотипи CG/GG поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) асоціюються з розвитком змішаної кріоглобулінемії у 67,7 % пацієнтів проти 36,0 % хворих з генотипом CC ($\chi^2=8,93$, $p<0,01$). За наявності змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС генотипи CG/GG, на відміну від генотипу CC, асоціюються з вищим вмістом змішаних кріоглобулінів ($p=0,03$) та частішою маніфестацією клінічних ознак цього позапечінкового прояву, а саме вираженої загальної слабкості ($p=0,003$), артралгій ($p=0,02$), появою кріоглобулінемічного васкуліту з формуванням тріади Мельтцера (15,5 %).

Вперше доведено, що генотип CC поліморфізму гену ІЛ-6 (rs1800795) асоціюється у хворих на ХГС із коливанням кількісного вмісту ІЛ-6 в крові в межах референтних значень, що є прогностично сприятливим щодо формування СВВ 24 при проведенні ПВТ за схемою reg-IFN α +SOF+RBV. За наявності у хворих на ХГС генотипів CG/GG ефективність ПВТ нижче, ніж у пацієнтів з генотипами CC (rs1800795) (85,5 % проти 100 %). Відсутність формування відповіді на момент завершення ПВТ та СВВ 24 асоціюється з наявністю генотипів CG/GG поліморфізму гену ІЛ-6, найвищим вмістом ІЛ-6 в сироватці крові ($p<0,01$) та вищим рівнем активності АЛТ до початку проведення ПВТ ($\tau=0,18$, $p<0,01$).

Суттєво поглиблено уявлення щодо прогностичних факторів ефективності ПВТ у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією та з'ясовано особливості динаміки імунологічних змін при проведенні лікування за схемою reg-IFN α +SOF+RBV. Показано, що у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією наявність CG/GG-генотипів поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) знижує частоту досягнення СВВ 24 до 83,7 % проти 100 % хворих з CC-генотипом. У хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією за умов досягнення СВВ 24 вміст ревматоїдного фактору IgM, IgA та частота виявлення змішаних кріоглобулінів в сироватці крові менше, ніж у пацієнтів без формування СВВ 24 (17,1% проти 85,7 %, $\chi^2=14,27$, $p<0,001$). На тлі ПВТ вміст ІЛ-6 та ІЛ-17 в сироватці крові знижується, порівняно з початком лікування ($p<0,05$), проте нормалізація їх вмісту відбувається лише при формуванні у пацієнтів СВВ 24.

Уточнені наукові дані про імунопатогенез HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії. Показано, що у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією за наявності CG/GG-генотипів поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) імунологічні

порушення найбільш виражені за рахунок вищого вмісту в сироватці крові змішаних кріоглобулінів ($p < 0,05$), ІЛ-6 ($p < 0,05$), ревматоїдного фактору як загального ($p < 0,05$), так і ІgM ($p < 0,05$) та ІgA ($p < 0,05$), порівняно з носіями СС-генотипу. Встановлені кореляції між рівнем підвищення ІЛ-6 та ступенем фіброзу печінки ($r = 0,25$, $p = 0,01$), вмістом змішаних кріоглобулінів та активністю АСТ ($r = 0,32$, $p = 0,03$) підтверджують роль імунологічних змін в прогресуванні ХГС у хворих зі змішаною кріоглобулінемією.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в тому, що у роботі поглиблені та деталізовані дані щодо імунопатогенезу ХГС та HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії, надано дані щодо впливу ОП на перебіг захворювання та прогнозування успішності завершення ПВТ.

Практичне значення одержаних результатів. Рекомендовано визначати поліморфізм гену ІЛ-6 в локусі rs1800795 хворим на ХГС для виділення пацієнтів з високим ризиком розвитку змішаної кріоглобулінемії. За наявності CG/GG-генотипів вважати високим ризиком розвитку змішаної кріоглобулінемії.

Запропоновано та впроваджено в практику спосіб прогнозування успішності противірусної терапії на підставі визначення поліморфізму гену ІЛ-6 (rs1800795).

Створено та запропоновано дискримінантну модель для стратифікації хворих на ХГС з високим ризиком відсутності формування СВВ при проведенні ПВТ за схемою reg-IFN α +SOF+RBV, для застосування якої в практиці слід визначати найбільш інформативні лабораторні показники: вміст ІЛ-6 та ІЛ-17, ревматоїдний фактор ІgM та ІgA, ступінь активності некрозо-запального процесу в печінці за даними неінвазивних тестів.

Практичні рекомендації, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджені в практику роботи Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради м. Запоріжжя (з 05.08.2019 по 29.11.2019), Комунального неприбуткового підприємства «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради м. Харків (від 29.11.2020), Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Івано-Франківськ (від 18.11.2020), інфекційного відділення Комунального неприбуткового підприємства «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниця (від 21.11.2020). Результати роботи впроваджені у педагогічний процес та наукову роботу кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету (2019-2020 н.р.), кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (19.06.2019-19.11.2019), кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету (2019-2020 н.р.), кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (01.09.2020-01.12.2019).

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

дисертації базуються на результатах комплексного клініко-лабораторного дослідження хворих, спеціальних досліджень, які включали визначення генетичного поліморфізму ІЛ-6 (rs 1800795) та ІЛ-17 (rs 612242) молекулярно-генетичним методом дослідження, визначення кількісного вмісту ІЛ-6 та ІЛ-17 імуноферментним методом та кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів спектрофотометричним методом. Аналіз отриманих даних проводили непараметричними методами в програмі «STATISTICA for Windows 13» (StatSoftInc., №JPZ804I382130ARCN10-J).

Основні положення дисертації, її висновки та рекомендації є обґрунтованими та достовірними, базуються на достатньому за обсягом клінічному матеріалі – 149 хворих на хронічний гепатит С та 45 осіб контрольної групи, які включені до дослідження із застосуванням сучасних методів за наявності інформованої згоди.

Всі дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 9 від 08.10.2020 р.), не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Достовірність первинних матеріалів дисертації на здобуття ступеня доктора філософії перевірена комісією, яка була створена наказом ректора Запорізького державного медичного університету № 379 від 07.10.2020 року «Про склад комісії з перевірки первинної науково-дослідної документації ЗДМУ», у складі: головуєча – д.мед.н., професор Усачова О.В.; секретар – д.біол.н., доцент Павлов С.В. (медико-біологічний напрямок); професор Михайловська Н.С. (заступник голови, терапевтичний напрямок); головний метролог Марченко С.М. Всі документи оформлені відповідно до існуючих вимог, результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері. Первинна документація за обсягом та характером досліджень повністю відповідає даним наведеним у дисертаційній роботі. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним інструментом. За результатами повірки дослідницької апаратури видано Експертний метрологічний висновок № 333 від 09.10.2020 р.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 19 наукових працях: у 7 статтях, з яких 4 - у наукових фахових виданнях України (серед них 2 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science», 3 статті - у виданнях інших держав виданнях, 1 з яких надрукована у журналі, що включено до наукометричної бази «Scopus»), 1 стаття у науковому виданні зарубіжної країни, що входить до Європейського Союзу (Польща), 1 стаття у науковому виданні Республіки Білорусь, 11 тез у матеріалах конгресів та конференцій та 1 патент на корисну модель.

Конкретний особистий внесок дисертанта в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертаційна робота є самостійним

завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, визначено напрям наукового дослідження, проведено підбір тематичних хворих, здійснено повне клінічне обстеження пацієнтів контрольної групи, забезпечено проведення додаткових лабораторних та інструментальних обстежень. Здобувачем сформовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз і теоретичне узагальнення. Автором написано всі розділи дисертації, забезпечено їх впровадження, підготовлені та направлені до друку наукові праці, підготовлені виступи на конференціях. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи і результати дослідження висвітлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (м. Житомир, 2017 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації-2017» (м. Запоріжжя, 2017 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2017 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Кровяні інфекції як загальнодержавна проблема» (м. Луцьк, 2018 р.); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації. До 50-річчя заснування ЗДМУ» (м. Запоріжжя, 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 2018 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій щорічним «читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та приуроченій до 25-річчя національної академії медичних наук України «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (м. Київ, 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 2018 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини та фармації 2019» (м. Запоріжжя, 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми,

2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (м. Кропивницький, 2019 р.).

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота Калашника Кирила Вадимовича «Діагностична значимість поліморфізму генів інтерлейкінів в розвитку змішаної кріоглобулінемії при хронічному гепатиті С та прогнозуванні ефективності протівірусного лікування» є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати. Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, окремі стилістичні помилки не знижують загальну цінність дисертації.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Калашника Кирила Вадимовича «Діагностична значимість поліморфізму генів інтерлейкінів в розвитку змішаної кріоглобулінемії при хронічному гепатиті С та прогнозуванні ефективності протівірусного лікування» (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Рябоконт Ю.Ю.) є закінченим науковим дослідженням, в якому узагальнено вирішення актуального науково-практичного завдання щодо удосконалення ранньої діагностики змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС та прогнозування ефективності ПВТ на підставі визначення клініко-патогенетичної ролі поліморфізму генів інтерлейкінів у взаємозв'язку з імунологічними змінами.

Результати дисертаційного дослідження відрізняються науковою новизною і практичним значенням для сучасних інфекційних хвороб.

За формою і структурою дисертація відповідає основним вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

У дисертації та наукових публікаціях не виявлено ознак плагіату.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Калашника Кирила Вадимовича «Діагностична значимість поліморфізму генів інтерлейкінів в розвитку змішаної кріоглобулінемії при хронічному гепатиті С та прогнозуванні ефективності протівірусного лікування» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих особисто та із співавторами (додаток А), а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару) вважаємо, що робота актуальна для сучасних інфекційних хвороб, являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, яка проведена із застосуванням сучасних методів клінічного дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових працях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення

академічної доброчесності. Біоетична експертиза проведених досліджень підтверджена висновком комісії з біоетики Запорізького державного медичного університету № 9 від 08.10.2020 р., за результатами повірки дослідницької апаратури, на якій виконувалися дисертаційні дослідження, видано Експертний метрологічний висновок № 333 від 09.10.2020 р. Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п.10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту в спеціалізованій вченій раді.

Комісія рекомендує ректору ЗДМУ подати клопотання перед МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Калашника Кирила Вадимовича у складі:

Голова спеціалізованої вченої ради: завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор Усачова Олена Віталіївна, м. Запоріжжя;

Рецензент: завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор Разнатовська Олена Миколаївна, м. Запоріжжя;

Рецензент: доцент кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кандидат медичних наук, доцент Фурик Олена Олександрівна, м. Запоріжжя;

Опонент: завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології ВНЗ «Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова» МОЗ України, доктор медичних наук, професор Мороз Лариса Василівна, м. Вінниця;

Опонент: завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією ВНЗ «Сумський державний університет» МОН України, доктор медичних наук, професор Чемич Микола Дмитрович, м. Суми.

Голова комісії та фахового семінару з попередньої експертизи дисертації

доктор медичних наук, професор

Рецензент:

доктор медичних наук, професор

Рецензент:

кандидат медичних наук, доцент



О.В. Усачова

ручний підпис О.М. Разнатовська

ПІДТВЕРДЖУЮ

... відділу кафедри Запорізького державного медичного університету

О.М. Разнатовська

ручний підпис Фурик

О.О. Фурик

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Riabokon, Y., Kalashnyk, K., & Riabokon, O. Influence of interleukin-6 gene polymorphism on the efficacy of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 1 (112). С. 84-89 (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

2. Kalashnyk, K., Riabokon, Y., & Riabokon, O. Interaction of polymorphism of the interleukin-6 gene with immunological damages and their role in the development of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C. *Pathologia*. 2019. Т. 16, № 1 (45). С. 27-32. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Kalashnyk K., Riabokon Yu., Riabokon O. Clinical-pathogenetical role of dynamics of concentration of interleukin-6 depending on polymorphism of its gene in conducting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C. *Georgian Med News*. 2018. №10 (283). Р. 85-88. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

4. Kalashnyk, K.V., & Riabokon, Yu.Yu. The role of interleukin-17 gene polymorphism (RS612242 C11139G) in the formation of the cryoglobulinemic syndrome in patients with chronic hepatitis C. *Journal Of Education, Health And Sport*. 2019. Vol. 9, №11. Р. 248-258. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Riabokon, Y., Kalashnyk, K., Kamyshnyi, O., & Riabokon, O. Роль поліморфізму гена інтерлейкіну-6 у перебігу хронічного гепатиту С та формуванні змішаної криоглобулінемії. *Інфекційні Хвороби*. 2018. № 2 (92). С. 36-41. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

6. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Абрамов А.В., Рябоконт О.В. Вплив поліморфізму гена ІЛ-17 (rs 612242) на перебіг хронічного гепатиту С, ефективність протівірусної терапії та динаміку вмісту ІЛ-17 в сироватці крові залежно від результатів лікування. *Гепатологія*. 2019. №4 (46). С. 29-39. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих,

аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

7. Рябоконт Е.В., Калашник К.В., Іпатова Д.П., Рябоконт Ю.Ю. Эффективность комбинированной противовирусной терапии с включением препарата с прямым механизмом действия у пациентов с хроническим гепатитом С (по результатам выполнения Государственной целевой программы в Запорожской области). *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017. № 6 (3). С. 330-334. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

8. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Іпатова Д.П. Аналіз ефективності протівірусного лікування із застосуванням препарату з прямим механізмом дії у хворих на хронічний гепатит С з різним генотипом вірусу. *Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Житомир, 5-6 жовт. 2017 р., Ж. 2017. С. 74-76. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

9. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Абрамов А.В. Роль змін вмісту інтерлейкіну-6 залежно від поліморфізму його гена в ефективності протівірусного лікування хворих на хронічний гепатит С. *Актуальна інфектологія*. 2018. №5 (6). С. 81-82. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).*

10. Калашник К.В. Аналіз вірусологічної відповіді у хворих на хронічний гепатит С на фоні протівірусної терапії софосбувір-вмісними схемами. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2017* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 11-12 травн. 2017 р., З., 2017. С. 75. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

11. Калашник К.В. Ефективність протівірусного лікування із застосуванням препарату з прямим механізмом антивірусної дії (Софосбувір). *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 25-26 травн. 2017 р., С., 2017. С. 129-131. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, стендова доповідь на конференції).*

12. Калашник К.В. Клінічне значення поліморфізму гену інтерлейкіну-6 в маніфестації HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації. До 50-річчя заснування ЗДМУ* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн.уч., м. Запоріжжя, 18-25 квітн. 2018 р. З., 2018. С. 110-111. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, усна доповідь на конференції).

13. Калашник К.В. Роль поліморфізму гену інтерлейкіну-17 у виникненні HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 30-31 травн. 2018 р., С., 2018. С. 57-59. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

14. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Камишний О.М. Роль поліморфізму гену інтерлейкіну-17 у прогнозуванні ефективності різних схем противірусної терапії хворих на хронічний гепатит С. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Чернівці, 4-5 жовтн. 2018 р. Ч., 2018. С. 40-42. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

15. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Камишний О.М. Ефективність противірусного лікування хворих на хронічний гепатит с за схемою рег-IFN α +SOF+RBV залежно від поліморфізму гену інтерлейкіна-6. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародн.уч., м. Київ, 11-12 жовт. 2018 р., К., 2018. С. 74-76. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

16. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю. Взаємозв'язки автоімунних порушень з кількісним вмістом інтерлейкіну-17 залежно від поліморфізму його гену у хворих на хронічний гепатит С. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації 2019*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 13-17 травн. 2019 р. З., 2019. С. 55-56. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

17. Калашник К.В. Роль поліморфізму гену інтерлейкіну-17 в розвитку змішаної кріоглобулінемії та ефективності противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С. *Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні*

аспекти: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Суми, 29-30 травн. 2019 р. С., 2019. С. 49-51. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

18. Калашник К.В., Рябоконт Ю.Ю., Камишний О.М. Клініко-патогенетична роль поліморфізму гену інтерлейкін-6 та його кількісного вмісту в розвитку змішаної кріоглобулінемії та ефективності противірусної терапії хворих на хронічний гепатит С. *Всеукраїнська асоціація інфекціоністів: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф., м. Кропивницький, 3-4 жовтн. 2019 р. Кр., 2019. С. 68-70. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, публікація тез).*

19. Спосіб прогнозування успішності терапії у хворих на хронічний гепатит С / Рябоконт Юрій Юрійович (UA); Калашник Кирило Вадимович (UA); заявник та патентовласник: Запорізький державний медичний університет (UA) // Промислова власність. – Опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14. Патент на корисну модель № 136009 Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01)