



## **ВІДГУК**

офіційного опонента, завідувачки кафедри неврології та нейрохірургії  
Івано-Франківського національного медичного університету,

доктора медичних наук, професора

**ГРИБ ВІКТОРІЙ АНАТОЛІЙВНИ**

на дисертаційну роботу

**БІРЮК ВАРВАРИ ВОЛОДИМИРІВНИ**

**«Оптимізація діагностики та лікування ранніх стадій хвороби  
Паркінсона»**

подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 17.600.054

Запорізького державного медичного університету МОЗ України,

що створена відповідно до наказу

Запорізького державного медичного університету МОЗ України,  
від 23.12.2023 р. № 326 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі  
знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність теми дисертації та отриманих результатів**

Актуальність теми дисертаційною роботи зумовлена поширеністю хвороби Паркінсона (ХП), одного з нейродегенеративних захворювань, темп прогресування якого досить високий. Прогнозують зростання кількості пацієнтів з ХП до 50 млн. у 2050 р проти 6 млн. осіб на даний час порівняно з 2,5 млн. станом на 1990 рік. В Україні щорічний приріст хворих з ХП становить близько 2500 випадків.

Незважаючи на значні досягнення останніх десятиліть у діагностиці та лікуванні проявів ХП, досягнення практичної медицини і науки про ХП, наявність критеріїв діагностики, які є результатом перегляду діагностичних критеріїв Банку мозку клініки Королівської площі (Лондон, Велика Британія, 2015), діагностика ХП на ранніх стадіях, патофізіологічні процеси, що мають місце при різних стадіях захворювання, пошук маркерів прогресування та протективних засобів невинного перебігу захворювання залишаються досить проблемними питаннями. Адже не існує жодних надійних біологічних маркерів з високою чутливістю та специфічністю, які допомогли б встановити точний діагноз вже на продромальних фазах захворювання. Залишається невизначеною тактика лікування моторних та немоторних проявів ХП з використанням не тільки фармакотерапії, а й немедикаментозних методів, зокрема на основі біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ).

Цей перелік проблемних та актуальних питань-тез і визначило науковий напрямок дисертаційної роботи Бірюк В.В., який є актуальним, доцільним і має істотне наукове і практичне значення.

**Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету: «Оптимізація діагностики та лікувальної тактики у пацієнтів з хворобою Паркінсона», строки виконання 2018-2022 р.р., № державної реєстрації 0119U100453. Бірюк В.В. є співвиконавцем вищезазначеної роботи.

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

Представлена дисертантом робота відповідає основним принципам щодо проведення наукового дослідження. Мета та завдання роботи чітко сформульовані автором, дизайн дослідження створено за стандартами доказової медицини: він складався з етапів оцінки факторів ризику ХП, детального аналізу стану моторики пацієнтів та немоторних проявів ХП, визначення біохімічних маркерів прогресування захворювання, а також включав етап оцінки ефективності запропонованих схем лікування. Наукові положення дисертаційної роботи, її висновки та рекомендації базуються на репрезентативній когорті хворих (100 пацієнтів з I та II стадіями ХП), які склали основну групу, логічно впливають з поставлених завдань дослідження, повністю відображають його результати, а також є науково обґрунтованими. Методологічний підхід до вирішення встановлених завдань базувався на використанні комплексного дослідження: клінічного (анамнестичний, клініко-неврологічний – оцінка вираженості моторних та немоторних симптомів ХП за шкалою UPDRS), опитувальника для виявлення якості життя пацієнтів (PDQ-39); нейропсихологічного тестування (шкала МоСА, тест оцінки тривожності Zung, шкала апатії Starkstein, бостонський тест на стресостійкість, шкала депресії Бека, анкета оцінки нічного сну), лабораторного дослідження ( $\alpha$ -синуклеїн, ГПО, ГТ, 3-НТ та мелатонін), нейрофізіологічного обстеження (КВП Р300), статистичної обробки результатів.

Висновки (п'ять) дисертаційної роботи є логічно обґрунтованими, базуються на основних положеннях роботи та відповідають п'яти завданням дисертаційного дослідження.

Оцінка науково-методичного рівня проведеного дослідження. Наукові положення дисертаційної роботи, висновки та її рекомендації мають достатньо високий рівень теоретичного та практичного обґрунтування, що базується на аналізі наукових джерел з неврології. Згідно з вимогами щодо оформлення наукової роботи, чітко сформульовано мету, для вирішення якої визначено 5 завдань, що із врахуванням отриманих результатів надало можливість розробити діагностично-прогностичну модель ранніх стадій захворювання у хворих на ХП.

Використання сучасних та валідних методів діагностики моторних та немоторних проявів ХП на ранніх стадіях, методів статистичної обробки отриманих результатів доводить вигоду отриманих даних, висновків та практичних рекомендацій.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійно виконаним авторкою дослідженням. Вибір напрямку та розробка програми дослідження здійснювали безпосередньо під керівництвом та за сприяння наукового керівника. Авторкою було самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз та узагальнення літературних даних. Сумісно з науковим керівником розроблено тему, мету, завдання дослідження, погоджено його дизайн. Дисертантка самостійно виконала набір пацієнтів, клініко-неврологічне, нейропсихологічне, нейрофізіологічне обстеження. Здобувачкою самостійно сформульовані, проаналізовані, статистично опрацьовані та інтерпретовані результати дослідження, написані усі розділи дисертаційної роботи, сформовано висновки та практичні рекомендації. Авторкою самостійно написані та підготовлені до друку статті та тези у матеріалах конференцій, виконано доповіді про результати дослідження. Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні. Матеріали цієї роботи не були використані в інших дисертаціях.

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено в доповідях на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (Запоріжжя, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019»

(Запоріжжя, 2019), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині» (Запоріжжя, 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології» (Харків, 2020), 81-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (Запоріжжя, 2021).

### **Наукова новизна результатів дослідження.**

Здобувачем уточнено клініко-неврологічні, нейропсихологічні (тестуванням за шкалами), нейрофізіологічні дані (за показниками когнітивних викликаних потенціалів P300) про перебіг ранніх стадій ХП, а також отримала доведені результати щодо змін ендогенної антиоксидантної глутатіонової системи, вмісту  $\alpha$ -синуклеїну, мелатоніну та 3-нітротирозину в плазмі крові хворих на ХП I та II стадіях за Хен-Яр у якості потенційних біомаркерів перебігу захворювання. Дисертанткою визначено прогностичне значення  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові в якості можливого маркера прогресування ХП, обґрунтовано призначення нейропротективного препарату цитиколіну хворим на ранніх стадіях ХП та включення у комплексну терапію хворих на ранніх стадіях ХП методу біоадаптивного управління для корекції немоторних проявів хвороби.

В роботі містяться якісні та лаконічні рисунки та таблиці, особливо слід відмітити пошук маркера, при якому автор роботи використовувала різні статистичні методики, використання яких досить логічно обґрунтовувала.

**Практичне значення отриманих результатів.** Дисертаційна робота Бірюк В.В. має суттєві практичні рекомендації, які дозволять удосконалити ранню діагностику ХП та своєчасно проводити обґрунтовані лікувальні заходи. Впроваджені у клінічну практику клініко-лабораторні та нейрофізіологічні критерії діагностики ранніх стадій ХП отримали наукове обґрунтування. Доведено необхідність скринінгу вмісту  $\alpha$ -синуклеїну, параметрів оксидативного статусу у визначенні активності глутатіонпероксидази у пацієнтів на I та II стадії ХП, обґрунтовано доцільність використання у клінічній практиці нейрофізіологічного обстеження (КВП) для об'єктивізації когнітивних розладів і оцінки ефективності проведеної терапії. Впроваджено обґрунтовані рекомендації щодо введення в схему лікування

пацієнтам на I та II стадіях ХП цитиколіну з урахуванням впливу на когнітивні функції, психоемоційний стан пацієнтів, нейрофізіологічні показники, а також активність антиоксидантної системи глутатіону. Враховуючи результати дослідження, обґрунтовано показання до застосування БЗЗ-тренінгів у комплексній терапії та реабілітації пацієнтів на ранніх стадіях ХП.

Результати дисертації впроваджено у практичну діяльність діагностичного та неврологічного відділень навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, відділення загальної неврології Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради, медичного центру «Салюс-плюс».

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету, кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, ДУ «Інститут геронтології Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи**

Структура дисертаційної роботи Бірюк В.В. є типовою, викладена на 174 сторінках друкованого тексту, складається з 2-х анотацій: українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаної літератури, ілюстрована 11 рисунками та 33 таблицями, в наявності також 4 додатки.

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

«**Розділ 1** Огляд літератури» викладено на 25 сторінках, складається з 4-х підрозділів. Представлено аналіз сучасних літературних джерел стосовно обраної теми дослідження, розкрито наукові дані щодо соціально-економічний впливу, особливостей етіології, патогенезу та перебігу хвороби Паркінсона, роль  $\alpha$ -синуклеїну, оксидативного і нітрозативного стресів та мелатоніну у патогенезі захворювання, щодо діагностики когнітивних розладів на ранніх стадіях хвороби Паркінсона: можливості інструментальних

нейрофізіологічних методів, а також щодо сучасних підходів до корекції немоторних порушень хвороби Паркінсона I та II стадій медикаментозними та немедикаментозними методами. Автор наукової роботи зробила акценти на можливості методики біологічного зворотного зв'язку для корекції психоемоційних порушень, який є визнаною складовою реабілітації психіатричних порушень і здатен підвищувати якість життя пацієнта та його оточуючих, але актуальні загальнодоступні дані щодо використання біофідбеку у корекції когнітивних та психоемоційних розладів на ранніх стадіях ХП відсутні, а, враховуючи множинні позитивні ефекти молекули цитиколіну, авторка наукової роботи вибирає саме її для проведення дослідження можливості корекції немоторних симптомів при ХП та змін при прогресуванні захворювання.

У «Розділі 2 Матеріали та методи дослідження» висвітлено основні етапи роботи, дані про матеріали та методи дослідження, його дизайн. Результати базуються на дослідженні осіб, які підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні: 100 пацієнтів з ХП на I (44%) та II (56%) стадіях за Хен-Яр (середній вік –  $66,0 \pm 5,44$  років), які склали основну групу, та 20 практично здорових осіб без ознак екстрапірамідної патології (середній вік –  $64,35 \pm 5,45$  років), які склали групу контролю. Деталізовано критерії включення та виключення. Проаналізовано дані досліджуваних пацієнтів за складовими 5-ти частин шкали UPDRS. Виявлено, що найбільш вираженими немоторними симптомами були помірні когнітивні порушення (ПКП) (56,82% - при I стадії та 77,27 % - II стадії ХП) та денна сонливість (40,9 % і 51,75 % відповідно). Подана рандомізація пацієнтів, 98% яких отримували комбіновану протипаркінсонічну терапію, за запропонованою схемою лікування: 1 група отримувала цитиколін, 2 – проводили БЗЗ-тренінги, 3 група хворих – цитиколін та БЗЗ-тренінги (підхід у наданні інструкцій був суто індивідуальним), а 4 група слугувала групою порівняння, ці пацієнти отримували тільки базову протипаркінсонічну терапію. Проводили первинний етап, де пацієнти обстежувалися тричі (на початку дослідження, через 10-12 днів та через 30 днів) та фінальний етап дослідження (забір крові на біомаркери проводили через 12 та 24 місяці).

Крім клініко-неврологічного обстеження, всім досліджуваним проводилося нейропсихологічне тестування: стан когнітивних функцій за шкалою MoCA, рівень тривожності – за тестом Zung, апатії – за шкалою Starkstein, стресостійкості – за бостонським тестом, наявність депресивних

розладів – за шкалою депресії Бека, порушення сну – за анкетною оцінки нічного сну. Дані ссилки на першоджерела без тривалої деталізації методів. Дослідження слухових КВП Р300 було проведено автором особисто на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ»; визначення концентрації  $\alpha$ -синуклеїну, активності ГПО, ГТ, вмісту 3-НТ та мелатоніну у плазмі крові здійснювали імуноферментним аналізом (ELISA).

Досить потужним із детальною презентацією потреби у використанні є представлення методик статистичного аналізу результатів для вирішення завдань дослідження (програмне забезпечення - Statistica 13.0 та MedCalc Version 19.5.3).

**У Розділі 3** описано результати нейропсихологічних та нейрофізіологічних досліджень у пацієнтів з ХП на I та II стадіях.

Медіана загального балу за шкалою МоСА у пацієнтів з ХП був достовірно нижчим, ніж у осіб групи контролю (24,0 проти 26,0;  $p = 0,001$ ), а у пацієнтів із II стадією – нижчим, ніж у хворих із I стадією ХП (23,0 проти 24,0;  $p = 0,016$ ). Тривожні розлади за тестом Zung мали 46% хворих на ХП (32,61 % із I стадією та 67,39 % - з II стадією), причому пацієнти на II стадії мали вищий рівень тривожності, ніж особи із I стадією (45,0 проти 42,5 балів;  $p = 0,031$ ).

Аналіз результатів нейрофізіологічного обстеження із визначенням слухових КВП виявив більш виражені зміни при ХП II стадії, особливо щодо показника ЛП N2 (впізнання та диференціювання стимулу), тривалість якого був подовжений у 34 % пацієнтів із I стадією ХП та 47 % пацієнтів із II стадією ХП, причому в скроневих відведеннях (F3 і F4).

Не було виявлено взаємозв'язку між наявністю психоемоційних симптомів, визначеними за нейропсихологічними шкалами, та погіршенням показників КВП Р300, тобто психоемоційні симптоми у пацієнтів із ХП на ранніх стадіях достовірно не вплинули на виконання пацієнтами завдання під час нейрофізіологічного обстеження когнітивних функцій.

**Розділі 4** «Визначення біомаркерів у пацієнтів із хворобою Паркінсона I та II стадій». Концентрація  $\alpha$ -синуклеїну в плазмі крові 67 пацієнтів з ХП була достовірно вищою проти даних групи контролю ( $p = 0,001$ ) незалежно від стадії захворювання. І важливо, що площа під ROC-кривою (AUC) рівня  $\alpha$ -синуклеїну плазми крові склала 0,736 (95% довірчий інтервал 0,630 – 0,825; за оптимальним критерієм порогове значення = 70,388 пг/мл, чутливість –

94,03%, специфічність – 45%;  $p = 0,002$ ), що свідчить про надійність  $\alpha$ -синуклеїну в якості плазмового маркера ХП на ранніх стадіях.

Спостерігалось зниження активності антиоксидантного ферменту ГПО у пацієнтів з I та II стадіями ХП ( $p < 0,001$ ), проте з підвищенням його активності у пацієнтів на I стадії захворювання ( $p = 0,003$ ), що безпосередньо свідчить про інтенсифікацію оксидативного стресу з паралельною активацією системи антиоксидантного захисту на I стадії ХП, що з прогресуванням ХП, тобто вже при II стадії, виснажується.

При наявності тривожності у досліджуваних хворих встановлено зниження ГТ ( $p = 0,002$ ), підвищення рівня 3-НТ ( $p = 0,029$ ) та мелатоніну ( $p = 0,046$ ) у порівнянні з хворими без такої. Однак рівень мелатоніну був достовірно нижчим у пацієнтів з ХП з розладами сну порівняно з таким у пацієнтів без порушень сну ( $p = 0,017$ ). Дослідивши рівень  $\alpha$ -синуклеїну через 12 та 24 місяці, дисертанткою було випробувано формування декількох моделей для визначення чинників, в тому числі і рівень  $\alpha$ -синуклеїну, з якими асоціювалося прогресування ХП, зупинившись на мультиваріантній моделі, що враховувала вік, концентрацію біомаркерів плазми крові, наявність нейропсихологічних розладів. І лише вік та плазмозна концентрація  $\alpha$ -синуклеїну стали доведеними факторами ризику прогресування ХП. А після побудови двофакторної моделі тільки рівень  $\alpha$ -синуклеїну мав вирішальне значення для встановлення ризику прогресування захворювання. Хоча авторка наукової роботи констатує цей факт з обережністю, враховуючи недостовірність граничних показників, а також, на нашу думку, невеликою вибіркою в дослідженні.

У **5 Розділі** дисертаційної роботи відповідно до результатів проведених клінічних досліджень проаналізована ефективність включення у комплексну терапію ХП на I та II стадіях цитиколіну і методу біоадаптивного управління.

Проводилося порівняння досліджуваних показників між пацієнтами з ХП підгруп з включенням додаткових лікувальних опцій та підгрупи хворих на ХП, які отримували базову терапію.

В результаті у всіх трьох підгрупах курсової терапії було виявлено достовірне покращення якості життя, когнітивних функцій за шкалою MoCA, зниження рівня тривожності, що досить цінне - апатії, підвищення стресостійкості, покращення нічного сну та зменшення вираженості депресивних симптомів. У пацієнтів, яким в схему лікування було включено цитиколін, виявлено достовірне зменшення ЛП КВП, а також зменшення ЛП



КВП Р300; можна припустити, що в перспективі це може слугувати чинником, який протектуватиме когнітивні розлади у пацієнтів на ХП I та II стадій.

У наведено **підсумковому розділі** узагальнення отриманих даних проведено глибокий аналізу результатів досліджень, співставлення з даними сучасних наукових публікацій.

У 5 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 200 найменувань, із яких 14 - кирилицею, 186 - латиницею. Переважна частина джерел - за останні 5 років.

### **Повнота викладення наукових положень, висновків та рекомендацій у наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації**

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, серед яких 5 статей опубліковані у наукових фахових виданнях України, 4 статті – у журналах, які індексуються міжнародною наукометричною базою Web of Science; 1 стаття у зарубіжному журналі та 3 тези у матеріалах Всеукраїнських науково-практичних конференцій з міжнародною участю.

### **Оцінка рівня поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

У дисертаційній роботі Бірюк В.В. застосовано сучасні інформативні методи досліджень (нейрофізіологічні, біохімічні), які дозволили авторці повністю виконати поставлені задачі дослідження. Використані статистичні методи обробки результатів дослідження є актуальними та доводять достовірність отриманих даних. Сучасний комплексний підхід до виконання дисертаційної роботи, інформативність методів дослідження, аналіз отриманих даних дозволяють вважати результати дослідження, висновки, теоретичні і практичні рекомендації науково обґрунтованими і достовірними.

Таким чином, робота Бірюк В.В. відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

При рецензуванні дисертаційної роботи Бірюк В.В. ознак порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

## **Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення**

Слід зазначити деякі зауваження щодо презентації даних в роботі.

У 5 розділі представлена динаміка показників в процесі лікування. Незважаючи на те, що відповідно до даних, наведених у таблиці 5.7, показники когнітивних функцій за шкалою МоСА до лікування достовірно відрізняються (про що вказує автор), це є припустимим, оскільки основне завдання дисертанта було відстежити динаміку цих показників при 2-х наступних візитах.

В цьому ж розділі у назвах таблиць не вказані шкали, за якими презентовані показники когнітивних функцій, депресивних та тривожних розладів. При ознайомленні з роботою потрібно було звертатися до 2 розділу, де чітко зазначені шкали, за якими проводилася оцінка, проте це дещо утруднювало сприйняття інформації.

Дані зауваження не зменшують наукову цінність роботи. І принципові зауваження щодо дисертаційної роботи Бірюк В.В. відсутні. Окремі стилістичні та орфографічні помилки не впливають на якість представленого дослідження.

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

Під час аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання.

1. За даними, отриманими в дослідженні, відмічено зростання мелатоніну у хворих з тривогою. У частини хворих з ХП була інсомнія, у яких спостерігали зниження концентрації мелатоніну порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без порушень сну. Яке пояснення, якщо тривога майже завжди супроводжується порушенням сну?

2. Як пояснити, що цукровий діабет 2 типу є фактором ризику ХП (стор 29), якщо не розглядати його як потенційний фактор ризику ССЗ?

3. Чи є ефективними антихолінестеразні препарати та мемантин при ХП у хворих з когнітивними порушеннями?

4. Вами набрано 67 пацієнта для дослідження рівня  $\alpha$ -синуклеїну в динаміці (впродовж року). Деякі з цих пацієнтів проходили курс запропонованої комбінованої схеми лікування. Чи не впливало лікування на рівень  $\alpha$ -синуклеїну у цих хворих?



### Висновок

Дисертаційна робота Бірюк Варвари Володимирівни «Оптимізація діагностики та лікування ранніх стадій хвороби Паркінсона», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Демченко Аліни Вікторівни у Запорізькому державному медичному університеті, є завершеним, самостійно виконаним науковим дослідженням, результати якого допомагають оптимізувати діагностику та лікування ранніх стадій хвороби Паркінсона шляхом комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного і біохімічного дослідження з використанням цитиколіну і методу біоадаптивного управління.

За актуальністю теми роботи, науковою новизною, теоретичною і практичною значущістю, достовірністю і повнотою викладання у опублікованих працях результатів, дисертаційна робота Бірюк Варвари Володимирівни повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та вимогам оформлення дисертацій, затверджених наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Завідувачка кафедри  
неврології та нейрохірургії  
Івано-Франківського національного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор**

**В.А. Гриб**



1675314777112879



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;  
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: ГРИБ ВІКТОРІЯ АНАТОЛІВНА 2536402762;  
Належність до Юридичної особи: ;  
Код юридичної особи в ЄДР: 2536402762;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 62FFA407000000000000000000000000000001;  
Видавник кваліфікованого сертифіката: КНЕДП ТОВ "Центр сертифікації ключів "Україна";  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису: 18:47 09.02.2023;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)