

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук,
професора К.С. Непоради на дисертаційну роботу

Левченко Олени Михайлівни

«Аліментарно-дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики
неалкогольного стеатогепатиту»

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

1. *Актуальність обраної теми.*

Неалкогольна жирова хвороба печінки є найпоширенішим хронічним захворюванням. Неалкогольна жирова хвороба печінки об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, що представлені неалкогольним жировим гепатозом, неалкогольним стеатогепатитом, фіброзом, цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою, що розвиваються у пацієнтів, які не вживають алкоголь в гепатотоксичних дозах (Уніфікований клінічний протокол. Наказ МОЗ України 2014 № 826). Згідно з епідеміологічними дослідженнями поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки у популяції становить 10 – 40 % та встановлено, що кількість хворих зростає з віком. Приблизно у 30 % пацієнтів із стеатозом розвивається неалкогольний стеатогепатит, який у 10 % випадків може трансформуватися в цироз печінки. Нажаль, поширеність неалкогольного стеатогепатиту в Україні вивчена недостатньо. Верифікація окремих клінічних форм цієї патології складна, оскільки вимагає обтяжливих інвазивних обстежень (біопсія печінки). Відомі неінвазивні методи діагностики патології печінки потребують значних матеріальних затрат. Тому доповнення патогенезу неалкогольного стеатогепатиту та можливість експериментальної корекції залишається актуальною проблемою сучасної медицини.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт, що виконувалися у ДУ «Інститут стоматології НАМН України» «Розробити комплексну профілактику і лікування стоматологічних захворювань у осіб з порушеннями травної системи шляхом використання гепатопротекторів» (шифр НАМН 077.09, № державної реєстрації 0109U000506), «Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень при імунodefіциті» (шифр НАМН 092.14, № державної реєстрації 0114U000379), «Дослідити вплив жирнокислотного складу харчових жирів на стан тканин ротової порожнини, печінки і шлунково-кишкового тракту і розробити рекомендації з жирового харчування» (Шифр НАМН 096.15, № державної реєстрації 0115U000271). Дисертант був співвиконавцем зазначених тем.

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані Левченко О.М. основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані достатньою кількістю експериментальних досліджень. Експерименти виконані на 391 білих щурах лінії Вістар. Проведено 16 серій дослідів. Перераховане вище дозволяє оцінити одержані результати наукового дослідження, основні наукові положення, висновки як обґрунтовані.

4. Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів.

Вперше доведено, що додавання до раціону тварин пальмової олії і вершкового масла підвищує в печінці і в сироватці крові вміст триацілгліцеролів і загального холестеролу, рівень вільних жирних кислот в сироватці крові, підшкірному і вісцеральному жировому депо. Дисбіоз кишківника, ендотоксикоз, різні форми експериментального імунодефіциту у тварин, які отримували висококалорійну дієту збільшують прояви стеатозу печінки, підвищують гіперліпідемію і зумовлюють розвиток неалкогольного стеатогепатиту. Вперше встановлено, що мінеральні води, особливо у сполученні з синбіотиками, здійснюють гепатопротекторну дію, усуваючи дисбіоз в кишечнику і в печінці. Композиція із біофлавоноїда кверцетину, пребіотика інуліну, цитрату кальцію володіє лікувально-профілактичними властивостями за умов неалкогольного стеатогепатиту. Вперше встановлений антидисбіотичний, гепатопротекторний і нормалізуючий рівень ліпідів крові ефект високоолеїнової соняшникової олії «Оливка». Розроблена рецептура дієтичної добавки «Ліпосан», яка містить усі 5 незамінних полієнових вищих жирних кислот, і доведена її здатність суттєво підвищувати в печінці і в сироватці крові рівень ω -3 вищих жирних кислот, що дає можливість усувати дефіцит цих фізіологічно важливих нутрієнтів за умов високожирового харчування.

5. Практичне значення одержаних результатів.

Розроблена експериментальна модель неалкогольного стеатогепатиту шляхом відтворення у щурів кишкового дисбіозу на тлі високожирового харчування з використанням пальмової олії. Розроблено рецептури антидисбіотичної добавки «Квертулін» і препарату «Ліпосан (вітамін F)». Обґрунтовано застосування в харчуванні високоолеїнової соняшникової олії «Оливка». На всі розроблені засоби розроблена технічна документація (ТУ і ТП) і отримано дозвіл МОЗ України на їх застосування.

6. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій і опублікованих працях та в авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукових роботи, зокрема 25 статей, з яких 16 - статті у наукових фахових виданнях України та 5 статей у наукових зарубіжних виданнях медичного напрямку, 1 монографія, 2 патенти на корисну модель, 1 Технічні умови та 5 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій.

Матеріали дисертаційної роботи Левченко О.М. пройшли апробацію на пленумах та міжнародних конференціях.

7. Структура дисертації.

Дисертація викладена на 210 сторінках друкованого тексту російською мовою і складається з вступу, 7 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 307 джерел, з яких 113 закордонних. Роботу ілюстровано 69 таблицями та 54 рисунками.

Об'єкти та методи дослідження повністю відповідають основним напрямкам роботи. У дисертаційному дослідженні використані високоінформативні методи: біохімічні, патофізіологічні, морфологічні, статистичні.

Одержані результати власних експериментальних досліджень логічно та послідовно викладені у розділах III, IV, V, VI, VII. В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» Левченко О.М. підводить підсумок важливої за змістом науково-дослідної роботи результатом якої є конкретний внесок у практичну охорону здоров'я.

Сформульовані висновки повністю відображають результати власних досліджень і витікають із представленого фактичного матеріалу.

Зауваження:

- Використовувати сучасну біохімічну термінологію: холестерин (холестерол), тригліцериди (триацілгліцероли) та інш.
- В матеріалах та методах дослідження є методика морфологічного дослідження печінки тварин, а в тексті дисертації та автореферату жодного аналізу і фото мікропрепаратів.
- За методикою Стальної І.Д, Гарішвілі Т.Г. (1977), принцип якої є реакція з тиобарбітуровою кислотою, визначаються ТБК-реактанти, а ні МДА. МДА ні є маркером запалення!
- Доцільно надати схему патогенезу неалкогольного стеатогепатиту за власним дослідженням.

Після знайомства з дисертаційною роботою у мене виникли деякі запитання:

1. Чому для моделювання ліпід-індукованого навантаження до харчування тварин додавали 15% олій та чому 41 добу? Це власна методика? Яким чином впроваджена?

2. Чому не визначали індекс маси тіла тварин, який є більш інформативним чим маса щура?
3. Які механізми призводять до зниження полієнових вищих жирних кислот в печінці за умов високожирового раціону тварин?
4. Чому активність еластази в печінки вірогідно зростає за умов ВЖР та дисбіозу і не змінюється за умов ВЖР?
5. Який механізм холестатичного синдрому печінки за умов метаболічного синдрому, про що свідчить вірогідне зростання активності лужної фосфатази?
6. З якою метою до «Квертуліна» додавали цитрат кальцію? На які ланки патогенезу неалкогольного стеатогепатиту впливає «Квертулін»?
7. З якою метою до «Квертгіал» додавали гіалуронову кислоту та у чому полягає її гепатопротекторна дія за умов метаболічного синдрому?

Викладені зауваження та запитання не носять принципового характеру, не понижують позитивної оцінки дисертації у цілому, а також розроблених автором основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та одержаних результатів проведених досліджень.

Висновок

Дисертаційна робота Левченко Олени Михайлівни «Аліментарно-дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики неалкогольного стеатогепатиту» є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка містить принципово нові науково обґрунтовані одержані автором результати. За актуальністю теми, науково-практичним значенням дисертаційна робота відповідає «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів №567 від 24 липня 2013 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії ВДНЗ України

«Української медичної стоматологічної академії»,
доктор медичних наук,
професор

Вчений секретар ВДНЗ України
к.б.н., доцент



Непорада К.С.

Філатова В.Л.