

ВШДГУК
офіційного опонента

на дисертаційну роботу здобувача **Левченко Олени Михайлівни** «**Аліментарно-дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики неалкогольного стеатогепатиту**», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті МОН України, на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Актуальність роботи перш за все зумовлена тим, що автором для дослідження вибрані хворі на одну з найбільш поширених захворювань печінки – неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). Висока розповсюдженість цього захворювання серед населення індустріально розвинутих країн (до 20-25% популяції) зумовлює значне число хворих з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), який може призводити до цирозу печінки та гепатокарциноми. Поширеність НАСГ збільшується при ожирінні, цукровому діабеті II типу, метаболічному синдромі, кишковому дисбіозі. Такий проградієнтний перебіг НАЖХП супроводжується значними матеріальними втратами та інвалідизацією хворих. Сучасна профілактика та лікування НАЖХП зводиться до попередження хвороб, що зумовлюють її розвиток. Нажаль єдиної точки зору на лікування НАЖХП на сьогодні не має, тому арсенал медикаментів, які використовуються досить широкий та різноманітний.

Автором зроблена успішна спроба поглибити та розширити нашу уяву про роль аліментарних факторів, а саме високожирових раціонів, споживання жирів з високим вмістом насичених жирних кислот в патогенезі НАЖХП. Обґрунтування та розробка методів профілактики та дієтичного лікування НАСГ на базі даних, що отримані автором з застосуванням високоненасичених жирних кислот, мінеральних вод, про- та пребіотиків, біофлавоноїдів є надзвичайно актуальним питанням не тільки патофізіології, а також і внутрішньої медицини.

Враховуючи вищесказане, дисертаційна робота Левченко О.М. безумовно, є своєчасною, актуальною та доцільною.

ОСОБИСТІЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Після знайомства з наданими матеріалами (дисертація, автореферат, копії публікацій) та бесіди з дисертантом встановлено, що автором самостійно обґрунтована доцільність роботи, сформульована мета та задачі дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук, літературний огляд, розроблено план дослідження та дизайн експериментів, проведена статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, сформульовані висновки та

практичні рекомендації, оформлена робота.

СТУПІНЬ ОБҐРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ

Автором для вирішення завдань дослідження були використані сучасні, інформативні, адекватні методи дослідження, зокрема, визначення загальної кількості ліпідів, вільних жирних кислот, визначення жирнокислотного складу ліпідів на газовому хроматографі та масспектрометрі, ферментативний метод визначення тригліцеридів та інші. Робота базується на достатньому експериментальному матеріалі – автором використовувались моделі високожирового харчування, кишкового дисбіозу, ендотоксинемії, токсичного гепатиту, метаболічного синдрому та пригнічення імунітету. Всього було проведено 16 серій дослідів з використанням 391 щура.

Переконливі результати статистичної обробки з використанням адекватних методів обумовили високу достовірність отриманих даних, на основі яких автор обґрунтувала положення, висновки та практичні рекомендації щодо оцінки ураження печінки, стану ліпідного обміну при різних експериментальних моделях патологічних станів та впливу на них застосування ненасичених жирних кислот, мінеральних вод, пре- та пробіотиків, біофлаваноїдів. Можна надіятись, що отримані експериментальні данні будуть слугувати вагомим підґрунтям для планування клінічних випробувань дієтичного харчування для профілактики НАЖХП та патогенетично обґрунтованої гепатопротективної терапії.

Проведене експериментальне дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, а висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Автором вперше встановлено, що високожирові раціони (ВЖР) з високим вмістом пальмітинової кислоти збільшують не тільки приріст маси щурів, але й підвищують в печінці та в сироватці крові вміст тригліцеридів та загального холестерину. Показано, що високолінолева соняшникова олія збільшує в ліпідах печінки вміст насичених жирних кислот (НЖК) одночасно знижуючи вміст ω -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК). Аналогічну дію мають і олії з високим вмістом пальмітинової кислоти (пальмова олія та вершкове масло). Доказано, що кишковий дисбіоз, системна ендотоксинемія, експериментальний імунодефіцит у тварин, які отримували ВЖР, збільшують прояви стеатозу печінки, підвищують гіперліпідемію і зумовлюють розвиток НАСГ. В експерименті встановлено гепатопротекторний та ліпідокорегуючі властивості соняшникової олії «Оливка», деяких мінеральних вод, комбінації кверцетину, інуліну та цитрата кальцію. Розроблена рецептура дієтичної добавки, яка містить 5 ПНЖК і показана її здатність в експерименті підвищувати в печінці та сироватці крові рівень ω -3 ПНЖК, що дає можливість усунути їхній дефіцит при ВЖР.

Все вищевикладене переконливо свідчить про новизну наукового дослідження.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Здобувачем проведене поглиблене вивчення патогенетичних механізмів розвитку стеатозу і стеатогепатиту при різних варіантах експериментальних моделей, вплив ВЖР та жирокислотного складу раціону на склад жирних кислот у печінці та сироватці крові щурів. Акцентована увага на участь у цих механізмах ПНЖК і показано що їх наявність в раціоні тварин має протективний ефект із точки зору виникнення стеатозу та НАСГ. Для практичного використання автором запропоновано експериментальний метод відтворення стеатогепатиту як інструмент для подальшого вивчення патогенезу цього захворювання та тестування засобів його лікування, запропоновані дієтичні рекомендації.

Практичну значимість роботи підтверджує досить високий рівень її впровадження, матеріали роботи неодноразово доповідалися на всеукраїнських та регіональних науково-практичних конференціях.

Матеріали дисертації можуть бути використаними в науковій роботі, навчальному процесі та при клінічних випробуваннях гепатопротекторних препаратів та дієт.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, 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). Фрагменти цих робіт присвячені дослідженню ролі жирнокислотного складу і вивченню дисбіотичних механізмів у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки. Дисертант був співвиконавцем зазначених тем.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Автором за темою дисертації опубліковано 34 роботи, серед яких: 16 статей у виданнях, включених до переліку ВАК України, окрім того 5 статей у закордонних виданнях, одна монографія, 2 патенти на корисну модель, одні Технічні умови та 5 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій. Всі наукові положення, висновки і практичні рекомендації знайшли своє

відображення в опублікованих роботах.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Робота написана російською мовою, легко читається і сприймається, виклад основних результатів дослідження компактний та конкретний. Робота викладена у традиційному стилі та складається зі вступу, огляду літератури, методів дослідження та клінічної характеристики хворих, 5 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

У вступі аргументовано викладено доцільність проведення дослідження, сформульовано його мету та завдання. Огляд літератури – детально висвітлює вивчені та не вивчені аспекти проблеми, якій присвячена дисертація, досить компактний та змістовний.

У другому розділі детально викладені біохімічні методи дослідження, що використовувались в роботі, надається характеристика всіх експериментальних моделей на яких вивчались патогенетичні механізми впливу ВЖР на ураження печінки тварин, обґрунтовані принципи виділення 16 експериментальних серій досліджень. Статистичні методи описані у відповідності до сучасних вимог.

Третій розділ присвячений впливу високожирових раціонів з різним складом жирних кислот на стан печінки щурів. Показано, що додаткове введення в раціон жирів у кількості 15% призводить до достовірного збільшення маси тварин, росту рівня жирів в печінці та сироватці крові. При цьому гіперліпідемічна дія в більшій мірі характерна для жирів з підвищеним вмістом пальмітинової кислоти, тобто для пальмової олії та вершкового масла. Вживання таких жирів визиває також достовірне підвищення в тканинах печінки маркера запалення еластазиБ що може бути маркером розвитку стеатогепатита.

У четвертому розділі «Жирикислотний склад ліпідів в тканинах крис, що отримували різні харчові раціони» автор показує, що при ВЖР з вмістом соняшникової олії значно збільшується вміст лінолевої, арахідонової і олеїнової кислот, з вмістом оливкової олії – олеїнової кислоти, з вмістом пальмової олії – пальмітинової та олеїнової кислот. Вживання вершкового масла збільшій мірі вміст мірістинової кислоти. При цьому всі ВЖР суттєво знижують вміст омега-3 ПНЖК у загальних ліпідах печінки тварин.

У 5 розділі власних досліджень наведені дані про роль дисбіоза в патогенезі стеатогепатиту. Показано, що жири, які містять підвищену кількість пальмітинової кислот (пальмову олію та тваринні жири) мають несприятливий вплив на ліпідний обмін провокуючи в кінці кінців розвиток стеатогепатита. Таку ж дію має і спленектомія у тварин, експериментальна модель метаболічного синдрому, на фоні призначення преднізолону.

У розділі 6 «Експериментальна профілактика і терапія гепатитів» показано, що призначення кверцетину, інуліну та квертуліну сприяло зниженню активності еластази в печінці щурів як демонстрація антидисбіотичної та гепатопротекторної дії при експериментальному

токсичному гепатиті. Такою ж дією, за даними автора, володіють і мінеральні води «Моршинська», «Вознесенська» та «Поляна квасова» при експериментальному токсичному гепатиті.

У останньому розділі власних досліджень «Експериментальна профілактика стеатогепатита» показано, що квертулін, локальний гель «Квертригіал» при експериментальному стеатогепатиті та метаболічному синдромі знижують вміст ТГ в печінці та мають антидисбіотичну та гепатопротекторну дію. Автори, на основі проведених експериментів, стверджують, що високоолеїнова сляшникована олія «Оливка» знижує ступінь дисбіозу, має гепатопротекторну дію та може використовуватись для профілактики стеатогепатиту. Показано, що застосування у щурів на БЖР «Ліпосана» в кількості 2,5% від маси кормів збільшує вміст в печінці та ліпідах сироватки крові вміст ПНЖК та нормалізує співвідношення омега-6 до омега-3 ПНЖК, що за думкою автора зумовлює гепатопротекторний ефект.

В заключному (підсумковому розділі, 6 сторінок) автор знову звертається до літературних даних з проблеми стеатогепатиту і дуже стисло (на 2,5 сторінках) резюмує отримані в роботі наукові експериментальні дані та висловлює впевненість, що широке впровадження в медичну практику та систему харчування рекомендованих в роботі профілактичних засобів дозволять вирішити проблему НАСГ в клінічній практиці.

На підставі отриманих результатів власних досліджень робляться обґрунтовані висновки, даються чіткі практичні рекомендації.

Дисертація повною мірою ілюстрована таблицями і малюнками.

Дисертацію Левченко О.М можна вважати завершеною науковою роботою яка виконана особисто дисертантом, її оформлення в цілому відповідає існуючим вимогам.

НЕДОЛІКИ ДИСЕРТАЦІЇ ЩОДО ЗМІСТУ ТА ОФОРМЛЕННЯ

Дисертація має деякі помилки стилістичного та орфографічного плану, не завжди правильно здійснено перенесення таблиць, в деяких місцях відсутні дані про достовірність змін показників, що вивчалися. Розділ огляду літератури не має узагальнюючого заключення, що пояснювало б необхідність проведення даної роботи. В розділі 2 не наводяться статистичні методи якими користувалась дисертант. У підрозділі 6.2 мова йде про «білірубін» не конкретизуючи його фракцій тому складно сприймається висновок автора на ст. 122 про антихолестатичну дію засобів, що використовувались при токсичному гепатиті. Не зрозуміло звідки взялась доза «Біфі-форму» із розрахунку 0,3 табл/кг/день? В підрозділі 6.3 немає порівняння між групами з різними методами лікування. Не є вдалим вислів «ліпополісахарид орального походження» коли мова йде про спосіб використання речовини, яка має конкретне походження.

Нажаль в заключному розділі не наводяться дані вітчизняних та закордонних дослідників, які вивчали особливості патогенетичних механізмів розвитку ураження нирок при ЦД, не проводиться їхнє порівняння з особистими даними, не висловлюється точка зору автора з цих

питань.

У той же час слід зазначити, що дані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову і практичну значущість.

Після аналізу дисертаційної роботи залишились деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Яким чином вживання вершкового масла призводить до зниження загальних ліпідів сироватки крові на 15%?

2. Яким чином соняшникова та інші олії підвищують активність уреаз, вони що збільшують кількість мікробів?

3. Як пояснити трьохкратне підвищення нейтрофілів під впливом преднізолону, враховуючи його імунодепресивну дію?

4. Яким механізм впливу «Ліпосану» (ІНЖК) на мікробну засіяність печінки і рівень неспецифічного імунітету?

ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Підводячи підсумок сказаному вище, слід зазначити, що дисертаційна робота здобувача Левченко О.М. на тему: «Аліментарно-дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики неалкогольного стеатогепатиту» (14.03.04 – патологічна фізіологія) є завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретну наукову проблему, щодо ролі жирокислотного складу раціону у процесах розвитку НАЖХП в експерименті, яке має істотне значення для медичної науки. Актуальність теми, обсяг та об'єктивність дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення результатів, які отримані, їх впровадження в практику дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Левченко О.С. відповідає вимогам п.10 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року відносно докторських дисертацій за фахом 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Завідувач кафедри сімейної та соціальної
медицини медичного інституту
Сумського державного університету,
доктор медичних наук, професор**

Орловський В.Ф.

