

ВІДГУК

офіційного опонента д. мед. н., професора **Орловського Віктора Феліксовича** на дисертаційну роботу «**Антидисбіотична профілактика експериментальних гастропатій**» лікаря-хірурга (ендоскопіста) відділення інвазивних методів діагностики та лікування КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» **ПЕТРЕНКО** Олександра Андрійовича, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті МОН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту займають очільні місця за частотою серед населення України що пов'язано з чисельними впливами: недотримання гігієнічних норм харчування, широке використання консервантів, ароматизаторів, смакових добавок, замінників натуральних продуктів та ін., неконтрольоване застосування медикаментів, більшість з яких має побічні дії на шлунково-кишковий тракт, несприятлива соціально-економічна обстановка в країні. Найчастішою формою ураження слизової оболонки шлунку є гастропатії які супроводжуються різноманітними порушеннями її структури та функції. Найчастішими причинами розвитку гастропатій є вживання нестероїдних протизапальних засобів (аспирин, індометацин, діклофенак), кортикостероїди, зловживання міцними алкогольними напоями. Нерідко гастропатії виникають при захворюваннях печінки, шлунковому дисбіозі, при інфекційних захворюваннях. Застосування антихелікобактерної терапії (АХБТ) також нерідко ускладнюється гастропатією.

Все, перелічене вище, диктує необхідність дослідження патогенетичних механізмів розвитку гастропатій з метою їх профілактики та лікування.

Для формулювання робочої гіпотези розвитку гастропатій автор використав дисбіотичну концепції патогенезу неінфекційних захворювань,

яка була передбачена І. І. Мечниковим більш 100 років тому. В основу цієї концепції покладено порушення взаємовідносин макроорганізму зі своєю ендогенною мікробіотою, яка за своєю численністю перевершує у десятки разів численність усіх соматичних клітин макроорганізму. В цілому, можна стверджувати, що мікробна інтоксикація, яка виникає при дисбіозі, визначає патогенез переважної більшості неінфекційних захворювань, у тому числі й гастропатій.

Поставлена автором мета обґрунтування дисбіотичних механізмів патогенезу гастропатій може стати основою для розробки антидисбіотичної профілактики та терапії цього захворювання. На нашу думку, кожна робота, яка має за мету в'яснення інтимних механізмів розвитку гастропатій з метою ранньої їх діагностики та лікування є актуальною та доцільною. Пошук шляхів фармакологічної корекції виявлених порушень на основі застосування оригінальних препаратів, ще раз підкреслює актуальність обраного напрямку дисертаційного дослідження Петренка О.А.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота є фрагментом виконання НДР, що виконується ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України в «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу», № держреєстрації 0116U008822 (термін – 2016-2019 р.р.) та НДР ДУ Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН: «Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту» (№ держреєстрації 0114U000379, термін виконання – 2014-2016 р.р.).

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Аналіз представлених матеріалів (автореферат, дисертація, копії

публікацій) підтвердив, що автор самостійно обґрунтував доцільність роботи, сформулював мету та задачі дослідження, провів інформаційний пошук, літературний огляд, розробив дизайн дослідження, обстежив тварин, провів статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особисто автором були підготовлені матеріали до друку, сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлена робота. Дисертантом не використовувались ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій.

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

Робота вирізняється простим дизайном, чітко сформульованими метою та завданнями дослідження. В дослідження залучено достатню кількість експериментальних тварин (325 білих щурів лінії Вістар), що дозволило автору отримати переконливі результати з високим ступенем достовірності.

Дисертант зосередив свій погляд на гастропатіях, що розвиваються під дією пошкоджувальних факторів різного механізму дії та приділив особливу увагу одній з найважливіших ланок патогенезу гастропатій – системному дисбіозу та показникам імунного захисту. Безумовно, позитивною рисою дисертації є використання сучасних методів дослідження – біохімічні: активність каталази, катепсину D, уреазу та лізоциму, аланінової та аспартаттрансамінази. В деяких серіях проведено гістологічне дослідження слизової оболонки шлунку для демонстрації змін, що супроводжують розвиток гастропатій. За співвідношенням активності каталази та вмісту малонового альдегіду вираховували антиоксидантно-прооксидантний індекс, а за співвідношенням уреазу та лізоциму – ступінь дисбіозу.

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

отриманих результатів.

НАУКОВА НОВИЗНА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В дисертаційній роботі отримані нові дані щодо впливу етіологічних чинників слизової шлунку щурів збільшується рівень активності еластази, що є маркером запалення, найбільше при залізодефіцитній анемії – на 65,4%. Одночасно спостерігається суттєве зниження показника неспецифічного імунітету – лізоциму, найбільше при антихелікобактерній терапії (на 51,3%). Вперше показано, що розвиток гастропатії за механізмом дисбіозу знижують імунний захист слизової оболонки.

Автором вперше продемонстровано, що терапія гастропатій за допомогою комбінованих антидисбіотичних засобів знижує активність еластази та уреаз. Верше показана можливість стоматогенної профілактики з використанням оральних аплікацій, гелів та адреналіну, які зменшують рівень запалення та дисбіозу при експериментальній гастропатії.

Все вищенаведене переконливо свідчить про новизну виконаного наукового дослідження.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ насамперед, полягає в обґрунтуванні доцільності призначення з протизапальною метою при експериментальній гастропатії оральних аплікацій (квертулін, квертулідон, Біотрит, Виноградний), гелів («Квертулін» і «Цитофлавін») та адреналіну. Запропоновано обґрунтування практичного використання антидисбіотичних засобів для профілактики і терапії гастропатій різного генезу. За участю автора розроблено новий більш ефективний гастропротектор фітогель «Квертулідон». Результати дослідження впровадженні у НДР ДП «Український НДІ медицини транспорту», лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» та НВА «Одеська біотехнологія».

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

За матеріалами роботи опубліковано 16 наукових робіт, з них 6 статей у фахових виданнях України (4 статті у закордонних виданнях), 1 методичні рекомендації, 4 тез доповідей. Робота викладена на 169 сторінках та складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів, методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Список використаної літератури налічує 263 джерела, з них 62 латиницею. Робота проілюстрована 12 малюнками та 55 таблицями.

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Дисертація написана українською мовою, добре сприймається, виклад основних результатів дослідження є конкретним. У вступі аргументовано викладено актуальність та доцільність обраної теми для проведення дослідження, сформульовано його мету та завдання, перераховані методи дослідження, висвітлено наукову новизну та практичне значення роботи, відображено відомості про апробацію роботи, структуру та обсяг дисертації.

Огляд літератури є змістовним, детально висвітлює вивчені та не вивчені аспекти проблеми, якій присвячена дисертація. Системно викладені сучасні літературні дані, щодо особливостей розвитку та клінічного перебігу гастропатій під впливом різних пошкоджуючих факторів та обґрунтовується вибір терапії кожної серії тварин. Автор висловлює свою думку з приводу обраної теми, за матеріалами кожного підрозділу огляду. Текстових запозичень не виявлено.

У другому розділі надається ретельна характеристика окремих моделей експериментальних гастропатій, наводиться дизайн дослідження, обґрунтовані принципи поділу тварин на групи в залежності від використання препарату, детально описані методики дослідження, що

використовувались в роботі. Статистичні методи викладені у відповідності до сучасних вимог.

Розділ 3 – наводяться дані про вплив патогенних факторів (преднізолону, залізодефіцитного раціону (ЗДР), АХБТ) на розвиток дисбіозу та станом показників імунітету. На підставі отриманих результатів робиться висновок, що при всіх видах патогенних впливів на організм тварин розвивається генералізований дисбіоз, що проявляється бактеріємією та зниженням рівня неспецифічного імунітету. Автором показано, що рівень мікробного обсіменіння зростає, причому в найбільшій мірі після АХБТ (на 127,5%).

У розділі 4 «Антидисбіотичні механізми гастропротекторної ефективності біофлавоноїдних гастропротекторів при токсичному гепатиті і експериментальному імунодефіциті» автором показано, що дієтичні добавки: Квертулін, Леквін, Лекасіл достовірно знижують в печінці та в сироватці крові активність еластази, лужної фосфатази та АЛТ.

В підрозділі 4.2 продемонстровано що Квертулін та мука виноградних висівок мають гастропротективну дію та підвищують імунітет.

Подібні дослідження проведені з препаратами «Біотрит» і «Виноградний» з демонстрацією позитивного впливу при гастропатії.

У розділі 5 «Патофізіологічні механізми гастропротекторної дії фітогелів, що містять кверцитин, при АХБТ» проведено вивчення «Квертулідону» та показано високу протизапальну активність оральних аплікацій «Квертулідону» та рекомендовано їх для профілактики ускладнень після антихелікобактерної терапії.

У розділі 5.2 показано, що АХБТ суттєво змінює спрямованість імунітету, збільшуючи лімфоцитарний (специфічний) та знижуючи нейтрофільний (неспецифічний). Наслідком цього є розвиток дисбіозу, на тлі якого відбуваються запально-дистрофічні процеси (розвиток гастриту?) та знижується рівень захисних систем.

У розділі 6 «Патофізіологічні механізми гастропротекторної дії оральних аплікацій квертуліну та цитофлавіну в щурів із залізодефіцитною анемією» що утримання щурів на залізодефіцитному раціоні викликає розвиток залізодефіцитної анемії та гастриту. Використання адаптогену цитофлавін, який містить янтарну кислоту та вітаміни, що застосовується у вигляді оральних аплікацій, здійснює гастропротекторну дію, не поступаючись в цьому квертуліну.

Розділ 7 «Стоматогенна дія адреналіну, квертуліну і лізоцима-форте на стан слизової оболонки шлунку щурів в умовах експериментального дисбіозу». Встановлено, що адреналін здійснює гастропротекторну дію, знижуючи ступінь запалення в СОШ щурів з дисбіозом. За своєю антизапальною і антидисбіотичною дією адреналін не поступається квертуліну. Розділ ілюстрований якісними морфологічними дослідженнями СОШ.

У восьмому розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» дуже лаконічно представлено аналіз результатів особистого дослідження та їх обговорення згідно даних вітчизняних та закордонних вчених, які вивчали особливості патогенетичних розвитку гастропатій в різних умовах. Автором представлені оригінальні схеми: розвитку гастропатій з участю *H. Pylori* та роль бактерій в розвитку запального процесу. Проведено порівняння даних літератури з отриманими особистими даними, висловлюється точка зору автора з цих питань. Дисертант надає змістовний аналіз результатів власних досліджень та формулює обґрунтовані висновки, дає чіткі практичні рекомендації. Розділ охоплює всі напрямки дисертаційної роботи. Дисертація в повній мірі ілюстрована таблицями і рисунками.

Результати дисертаційної роботи відображено у 10 висновках, які відповідають поставленій меті, задачам та змісту дисертації. Сформульовані

автором практичні рекомендації змістовні, детальні та мають конкретне практичне застосування.

Дисертацію Петренка О. А. можна вважати завершеною науковою роботою яка виконана особисто дисертантом, її оформлення в цілому відповідає існуючим вимогам. Автореферат відповідає змісту дисертаційної роботи.

ЗАУВАЖЕННЯ

При рецензуванні роботи принципових зауважень не виникло. Робота в цілому перевантажена цифровим матеріалом, особливо розділ 3. Не зрозуміло з якою метою стереотипно обстежувались близько 10 препаратів? Список використаної літератури потребує бібліографічного уточнення деяких джерел та містить переважно джерела старші 5 років, що знижує якість літературного огляду. Вказані зауваження носять рекомендаційний характер, не впливають на загальну позитивну оцінку та не знижують суттєво якості дисертаційної роботи.

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

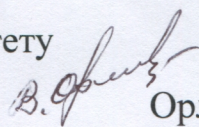
1. Яка мета вивчення різних (аж 6) моделей гастропатій?
2. Яким чином залізодефіцитний раціон знижує в 4,5 рази кількість лейкоцитів?
3. Як пояснити факт підвищення уреазі в 6 разів після проведеної АХТ? Чи була досягнута ерадикація Hp?
4. Для корекції залізодефіцитної анемії Вами використовувались препарати які не містять заліза. Які ж механізми забезпечили позитивний вплив цих препаратів при залізодефіцитному стані?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Петренка Олександра Андрійовича на тему: «Антидисбіотична профілактика експериментальних гастропатій» є завершеною науковою працею, що містить раніше не захищені наукові положення та отримані безпосередньо автором науково обґрунтовані результати, які вирішують актуальне завдання медицини – підвищення ефективності діагностики та лікування експериментальних гастропатій шляхом залучення до базисної терапії низки фітопрепаратів.

Актуальність теми, обсяг та високий науково-методичний рівень дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, впровадження їх в практику дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Петренка О. А. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) відносно кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри сімейної медицини
з курсом дерматовенерології медичного
інституту Сумського державного університету
МОН України д.мед.н., професор



Орловський В. Ф.

