

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри охорони здоров'я Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика
Авраменка Анатолія Олександровича
на дисертаційну роботу Петренка Олександра Андрійовича
«Антидисбіотична профілактика експериментальних гастропатій»,
представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті

Актуальність обраної теми.

Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є однією з найбільш поширених патологій серед населення України. Це пов'язано з багатьма причинами: невідповідність харчування фізіологічним нормам, широке застосування шкідливих «поліпшувачів» харчових продуктів (консервантів, ароматизаторів, смакових добавок, замінників натуральних продуктів і т. д.), надмірно значне застосування лікарських засобів, більшість з яких має побічний вплив на ШКТ, несприятлива соціально-економічна ситуація в країні. Найбільш поширеною патологією ШКТ є гастропатії, під якими розуміють різні порушення структури та функції шлунка і, перш за все, його слизової оболонки.

Розповсюджені гастропатії, які виникають внаслідок дії нестероїдних протизапальних засобів (НСПЗ), таких як аспірін, індометацин, диклофенак та ін. Тривале застосування кортикостероїдів також часто викликає ускладнення з боку шлунка, навіть до утворення виразок. Зловживання алкоголем (особливо міцними напоями) є частою причиною розвитку гастропатій. Нерідко гастропатії виникають при захворюваннях печінки, кишковому дисбіозі, при деяких гострих інфекційних захворюваннях. Застосування антихелікобактерної терапії (АХБТ) досить часто ускладнюється гастропатією.

Все вищевказане диктує необхідність дослідження патогенетичних механізмів розвитку гастропатій з метою їх профілактики та лікування. З цих позицій дисертаційна робота Петренка О.А. є актуальною, своєчасною і важливою для патофізіології, оскільки в ній на підставі експериментальних досліджень запропоновано використання нових антидисбіотичних засобів для профілактики і терапії гастропатій різного генезу, а саме розроблено і обґрунтовано використання двох нових поліфункціональних антидисбіотичних засобів: леквіну і лекасилу, а також розроблено новий більш ефективний гастропротектор фітогель «Квертулідон».

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень в межах виконання НДР ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України в межах виконання НДР "Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу" (№ державної реєстрації 0116U008822, строки виконання 2016-2019 рр.) та НДР, що

виконувалась в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН»: «Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту» (№ держреєстрації 0114U000379, термін виконання – 2014-2016 р.р.). Фрагменти цих робіт присвячені дослідженню аспектів антидисбіотичній профілактиці гастропатій різного генезу. Дисертант є співвиконавцем теми.

Наукова новизна.

Автором вперше показано, що при дії етіологічних чинників в слизовій оболонці шлунка щурів завжди збільшується рівень біохімічного маркера запалення – активність еластази: при дії гідразину сульфату – на 18,6 %, преднізолону – на 20,7 %, лінкоміцину – на 26,4 %, АХБТ – на 40,3 % і залізодефіцитній анемії – на 65,4 % з одночасним суттєвим зниженням в слизовій оболонці шлунка рівня показника неспецифічного імунітету – активності лізоциму: преднізолону – на 39,1 %, лінкоміцину – на 24,1 %, АХБТ – на 51,3 % і залізодефіцитної анемії – на 21,1 %.

Вперше було доведено, що розвиток гастропатій за механізмом дисбіозу, судячи по збільшенню його ступеню, знижують імунний захист слизової оболонки, а також, що експериментальна терапія гепатогенної гастропатії (після введення гідразину сульфата) за допомогою комбінованих антидисбіотичних засобів знижує в слизовій оболонці шлунка активність маркера запалення еластази на 15,9 % (квертулін), на 21,6 % (леквін) і на 38,3 % (лекасил) та проявляють тенденцію до зниження рівня уреазі: леквін на 9,4 % і лекасил на 17,3 % при відсутності суттєвого впливу з боку квертуліну.

Автором вперше показана можливість та ефективність стоматогенної профілактики з використанням оральних аплікацій (квертулін, квертулідон, Біотрит, Виноградний), гелів («Квертулін» і «Цитофлавін») та адреналіну, які зменшують рівень запалення та дисбіозу у слизовій шлунку при експериментальних гастропатіях.

Практичне значення.

Запропоновано використання антидисбіотичних засобів для профілактики і терапії гастропатій різного генезу. Розроблено і обґрунтовано використання двох нових поліфункціональних антидисбіотичних засобів: леквіну (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію) і лекасилу (лецитин + флаволігнани розторопші + інулін + цитрат кальцію), а також розроблено новий більш ефективний гастропротектор фітогель «Квертулідон» з вмістом біофлавоноїду кверцетину, пребіотика інуліну та імуномодулятора імудону. Отримано дозвіл МОЗ України на його використання, а також на фітогелі «Біотрит» і «Виноградний» та на таблетовані форми леквіну і лекасилу. Результати дослідження впроваджено наукову-дослідну роботу ДП «Український НДІ медицини транспорту», лабораторію біохімії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» та НВА «Одеська біотехнологія».

Ступінь обґрунтованості й достовірності положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Петренка О.А. виконана на досить великому фактичному матеріалі - на експериментальному дослідженні на 325 білих щурах лінії Вістар обох статей в віці від 3 до 12 місяців. Достовірність висновків і результатів, що отримані автором роботи, ґрунтуються на підставі

патофізіологічних (моделювання різних форм гастропатій); біохімічних (визначення стану запально-дистрофічних процесів, наявності дисбіозу, порушень захисних систем організму (антиоксидантної і неспецифічного імунітету); цитологічних (визначення вмісту лейкоцитів, лейкоцитарної формули, лімфоцитарного індексу, вміст гемоглобіна) досліджень; візуальних досліджень (підрахунок виразок та ерозій на слизовій шлунку); статистичних досліджень.

Достатній кількісний матеріал та методологічно вірний розподіл щурів на групи дозволили автору встановити патофізіологічні особливості впливу дисбіозу на розвиток гастропатій. Наведені в роботі рисунки і таблиці підтверджують та обґрунтовують викладені основні положення і висновки.

До того ж отримані висновки дисертації конкретні і повністю відповідають зазначеним задачам дослідження. Обґрунтованість наукових висновків дисертації забезпечується кількісною оцінкою вивчених показників. Наукові положення, розроблені дисертантом, базуються виключно на використанні адекватних методів статистичної обробки даних, що підтверджує їх достовірність.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота Петренка О.А. подана за традиційною схемою, викладена на 169 сторінках друкованого тексту та містить анотацію, перелік умовних скорочень, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, 4 розділи результатів власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (263 джерела: 201 – кирилицею та 62 - латиницею), додатки. Роботу проілюстровано 55 таблицями та 12 рисунками.

Дисертацію й автореферат оформлено відповідно до вимог, пропонованих до кандидатських дисертацій, викладених в пункту 9 „Порядку присудження наукових ступенів”

У вступі дисертації висвітлюється актуальність і мета роботи, наукова новизна і практична значущість роботи, особистий внесок автора. Результати досліджень в повній мірі відображені в науковому друці і були доведені та обговорені на наукових конференціях України.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел. В огляді літератури підкреслено, що на сучасному етапі існує низка невирішених питань щодо впливу дисбіозу на розвиток гастропатій, а також їх профілактику і лікування. Огляд написаний літературною мовою, легко читається і сприймається.

В другому розділі описані методи і об'єкт дослідження. Отримані результати ґрунтуються на експериментальному дослідженні на 325 білих щурах лінії Вістар обох статей в віці від 3 до 12 місяців з використанням моделювання різних форм гастропатій; біохімічних і цитологічних досліджень. Було проведено 6 груп експериментальних серій. 1-а серія «Вплив різних патогенних факторів на стан слизової оболонки шлунка» – 64 щура, у яких відтворювали гастропатії за допомогою гідрозина сульфату, преднізолону, АХБТ та утриманням на злізодефіцитному раціоні (ЗДР). 2-а серія «Гастропротекторна ефективність

біофлавоноїдних гепатопротекторів при токсичному гепатиті» – 35 щурів, у яких досліджували дію біофлавоноїдних засобів (квертуліну, леквіну і лекасилу) на тлі введення гідразину сульфату. 3-я серія «Гастропротекторна дія кверцетинвмісних оральних гелів при АХБТ» – 106 щурів, у яких відтворювали експериментальну АХБТ і робили аплікації гелів з вмістом квертуліну і квертулідону. 4-а серія «Гастропротекторна ефективність біофлавоноїдних препаратів при експериментальному імунодефіциті» – 64 щура, у яких досліджували дію ряду антидисбіотичних засобів (квертулін, МВВ, Біотрит, Виноградний) після введення преднізолону. 5-а серія «Гастропротекторна дія оральних аплікацій квертуліну або цитофлавіну у щурів, які отримували ЗДР» – 28 щурів. 6-а серія «Вплив адреналіна і квертуліна на стан слизової оболонки шлунка щурів з дисбіозом» – 28 щурів.

Автором ґрунтовно описані методики дослідження, а також методи статистичного аналізу, що дає підстави вважати, що в дисертаційній роботі використані сучасні і високоінформативні методи досліджень. Результати опрацьовані з використанням сучасних адекватних статистичних методів, отримані результати достовірні.

Розділи власних досліджень адекватно розкривають поставлені задачі. В останньому розділі «Аналіз і узагальнення отриманих даних» здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень. Завершують роботу висновки, які в повній мірі відповідають поставленій цілі і задачам роботи і логічно впливають з проведених досліджень.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць у тому числі 6 статей в наукових журналах, рекомендованих МОН України; 4 наукові праці в іноземних журналах, 1 – в інших наукових виданнях, 4 тези доповідей в матеріалах конференцій. За результатами дослідження розроблені та затверджені 1 методична рекомендація. У наукових працях повною мірою відзеркалено всі розділи рецензованої дисертації. До того ж матеріали дисертаційної роботи Петренка О.А. були обговорені на медичних конференціях самого різного рівню. Автореферат дисертації повністю відповідає основним положенням дисертації і сучасним вимогам МОН України.

Зауваження щодо змісту дисертації.

Під час рецензування дисертаційної роботи та автореферату виникли такі зауваження:

1. В авторефераті неохайно оформлений перелік умовних скорочень: два скорочення, які є у тексті автореферату, відсутні у переліку; десять скорочень у переліку зовсім не відносяться до тексту автореферату.

2. У підрозділі 2.3 «Експериментальні серії дослідів» потрібно було указати, що всі втручання та забій тварин проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та наукових цілей» (Страсбург, 1985) та постанови Першого

національного конгресу біоетики (Київ, 2001), і що порушень морально-етичних норм при проведенні науково - дослідницької роботи не було.

3. Коментарі до отриманих даних досліджень, які відображено у таблицях, краще давати під таблицями.

4. У дисертації є певні стилістичні недоліки і друкарські помилки.

Але ці зауваження не мають принципового значення і не знижують позитивної оцінки роботи.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. У 1-ій серії експериментальних досліджень «Вплив різних патогенних факторів на стан слизової оболонки шлунка» відтворювали гастропатії за допомогою різних речовин, у тому числі і гідразином сульфата. У 2-ій серії «Гастропротекторна ефективність біофлавоноїдних гепатопротекторів при токсичному гепатиті» досліджували дію біофлавоноїдних засобів (квертуліну, леквіну і лекасилу) на тлі введення гідразину сульфата. Потім було ствердження, що експериментальна терапія гепатогенної гастропатії (після введення гідразина сульфата) за допомогою комбінованих антидисбіотичних засобів знижує в слизовій оболонці шлунка активність маркера запалення еластази та проявляють тенденцію до зниження рівня уреазу. Чи доречне це ствердження – гепатогенна гастропатія, якщо і токсичний гепатит, і гастропатія формуються на тлі введення однієї речовини?

2. За думкою ряду дослідників саме дисбіоз є патогенетичною основою майже усіх неінфекційних захворювань: серцево-судинних, ожиріння, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому, нервово-психічних та інших. Як, з Вашої точки зору, дисбіоз пов'язан з хронічним гелікобактеріозом?

3. Генералізований дисбіоз визначається за співвідношенням показників мікробного обмінення (уреазу) та рівня неспецифічного імунітету (лізоцим). Яким чином Ви визначали уреазну активність і чи пов'язана ця активність з присутністю у щурів гелікобактерної інфекції?

4. Як Ви вважаєте, чому після АХБТ у щурів спостерігається підвищення активності уреазу у сироватці крові у 6,5 разів, а ступінь дисбіозу у тканинах шлунку підвищується у 5 разів?

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Петренка Олександра Андрійовича «Антидисбіотична профілактика експериментальних гастропатій», яка виконана під керівництвом д.мед.н., професора, заслуженого діяча науки і техніки України Гоженка А.І., є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні результати, що вирішують конкретну наукову проблему суттєвого значення для науки і медицини, а саме патологічної фізіології – розширення уявлення про патогенез дисбіозу при дії різних гастротоксикантів, що може бути основою для розробки адекватних лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Отримані результати вирішують важливу наукову проблему – проблему впливу дисбіозу на розвиток гастропатій, а також обґрунтовують доцільність використання двох нових поліфункціональних антидисбіотичних засобів: леквіну і лекасилу, а

також нового більш ефективного гастропротектора - фітогеля «Квертулідон» для профілактики і лікування гастропатій.

Структура та обсяг дисертації й автореферату, а також їх оформлення відповідають основним вимогам.

Висновок.

За актуальністю обраної теми, обсягом проведеного дослідження, використанням сучасних методів досліджень та обробки інформації, обґрунтуванням та науковою новизною, висновками і практичними значеннями отриманих результатів, а також повнотою викладу в наукових працях дисертаційна робота Петренка Олександра Андрійовича відповідає пункту 9 „Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015р., та вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, а дисертант заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри охорони здоров'я
Міжнародного класичного університету
імені Пилипа Орлика,
д.мед.н., доцент



Авраменко А. О.

Завіряю підпис професора
Авраменка А. О.

Н.В.К. І.С. Браценко


