

## РЕЦЕНЗІЯ

старшого викладача кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізизіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, кандидата медичних наук, доцента **Греська Ігоря Яремовича** на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» **Гнатенка Івана Андрійовича** на тему: «Вплив протеолітичної системи (на прикладі еластази) на перебіг різних форм легеневого туберкульозу»

### 1. Актуальність теми дисертації.

Незважаючи на застосування сучасних протитуберкульозних препаратів, значні зусилля всієї медичної галузі спільно з державними інституціями, направлені на запобігання поширення туберкульозу, за даними ВООЗ, Україна посідає друге місце у Європі за захворюваністю на туберкульоз, а ще 50 % населення є носіями туберкульозу. Характерною особливістю епідемії туберкульозу в нашій країні є невинно зростаючий відсоток мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю, із-за чого Україна ввійшла до п'ятірки країн світу з найвищою часткою даних форм туберкульозу. Попри застосування значної кількості сучасних протитуберкульозних препаратів, їхня терапевтична ефективність не досягає, в значній кількості випадків, очікуваного терапевтичного ефекту, що підтверджує низький відсоток закриття порожнин розпаду і залишається на рівні 45–8 % при МРТБ та 60–65 % при чутливому вперше виявленому туберкульозі легень. Отже, нагальним є пошук причин, які нівелюють дію протитуберкульозних препаратів та можливостей, що підвищують їхню ефективність. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є більш глибоке вивчення патогенезу туберкульозного процесу при його різних формах (легеневого, позалегеневого), зокрема стану протеолітичної системи при цьому (на прикладі еластази), який недостатньо вивчений, хоча роль самої протеолітичної системи у фазі інфільтрації і, особливо, розпаду, а відтак і у розсмоктуванні – рубцюванні, не викликає сумнівів. Відомо, що

нейтрофільна еластаза разом із металопротеїназами відіграють важливу роль в обміні елементів позаклітинного матриксу, а саме в утворенні альвеол та міжальвеолярних перетинок та розгалуженні бронхіального дерева, зокрема, що підтверджує їхню роль у розвитку патологічних легеневих процесів та відновленні легеневої тканини після будь-яких пошкоджень. Корежуючу функцію у запобіганні шкідливій дії протеїназ відіграють альфа-1-антитрипсин та інгібітори металопротеїназ. Дисбаланс у системі «протеїнази– антипротеїнази» призводить до порушення синтезу еластину і розвитку деструктивних змін у легеневій паренхімі будь-якого генезу, і при туберкульозі, зокрема. Проте яку роль відіграють в цьому процесі еластази невідомо, що змушує до пошуку й обґрунтовує актуальність тематики дисертанта.

#### **Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота Гнатенка Івана Андрійовича виконана на базі КНП СОР «Регіональний клінічний фтизіопульмонологічний медичний центр», дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету «Особливості діагностики і лікування туберкульозу легень, плеври, кісток та черевних органів в умовах епідемії» (державна реєстрація №0115U007130). Автор є співвиконавцем теми та особисто виконав експериментальну та клінічну частину роботи.

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

Дисертаційну роботу виконано на достатній для обґрунтованого статистичного аналізу кількості досліджених хворих, а саме 127 хворих на туберкульоз, які лікувалися у стаціонарі КНП СОР «Регіональний клінічний фтизіопульмонологічний медичний центр» протягом 2016–2018 р.р.. В основній групі було 66 хворих у яких діагностовано легеневий туберкульоз. У першій групі порівняння було 29 досліджених на верифікований

туберкульоз плеври. У другій порівняльній групі було 32 особи з верифікованим туберкульозом плеври, поєднаним з туберкульозом легень. Контрольна група складалася з 23 здорових людей, які на час обстеження не мали захворювань легень і плеври та не хворіли в минулому. Проводився аналіз медичних історій хвороб, анкетування. Проаналізовано тривалість захворювання у досліджуваних групах, систематизовано хворих за мешканням, вивчені їхні скарги та досліджені об'єктивні зміни біохімічних показників, зокрема, нейтрофільної еластази. Активність еластази в сироватці крові вивчали спектрофотометрично

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Home&Business 2016 (ліцензія X20-34344-01) на персональному комп'ютері Everest у програмі Excel методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента. Відмінність показників вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету в результаті перевірки наданих матеріалів дисертаційного дослідження (протокол 2/09 від 20.09.2022 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають вимогам відповідно до статей 3, 44 Основ законодавства України про охорону здоров'я, статей 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист персональних даних», з урахуванням вимог Директив Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС від 04 квітня 2001 року, 2001/83/ЄС від 06 листопада 2001 року, Постанов Європейського Парламенту та Ради 1901/2006 від 12 грудня 2006 року та 1902/2006 від 20 грудня 2006 року, ICH GCP, міжнародних етичних принципів біомедичних досліджень із залученням людини та етичного кодексу лікаря.

Дисертаційне дослідження Гнатенка Івана Андрійовича виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення і висновки, сформульовані в

дисертації, логічно випливають з одержаних результатів, і є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

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

Поглиблено наукові дані щодо патогенезу туберкульозу, а саме було доведено активацію протеолітичної системи, яка проявлялася збільшенням рівня еластази у крові хворих на туберкульоз легень та плеврит туберкульозного генезу, що свідчить за стимуляцію протеолітичної системи при туберкульозному процесі. Також встановлено, що підвищений рівень еластази може бути диференційно-діагностичним маркером туберкульозного плевриту. Так, у хворих на вперше діагностований туберкульоз плеври рівень нейтрофільної еластази більший за нормальний показник у 3 рази.

Збільшення активності протеолітичної системи є ознакою активації імунітету, як однієї з його ланок у хворих на легеневий і плевральний туберкульоз, чутливий до антибактеріальної терапії, проявом чого є рівень еластази, який суттєво перевищує нормальний показник ніж у контрольній групі – 75 нмоль/хв•мл. При легеновому туберкульозі рівень нейтрофільної еластази був вищий ніж у контрольній групі у 1,6 разу, а у хворих на туберкульозний плеврит – у 3,4 разу. У той же час при поєднанні легеневого туберкульозу з плевральним туберкульозом рівень еластази порівняно з контрольною групою був меншим, ніж при плевриті. Найбільш активною протеолітична система була при ізольованому туберкульозі плеври, а легеневий процес цю активність значно зменшує. При ізольованому легеновому туберкульозі активність протеолітичної системи була іще меншою. Резистентність мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз впливала на протеолітичну активність гальмуючим чином у обстежених хворих усіх груп.

У осіб чоловічої статі, хворих на вперше діагностований туберкульоз плеври зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів, мало місце збільшення рівня естрадіолу крові

до 0,27 нмоль/л, що перевершує норму у 2,5 разу. При мультирезистентному туберкульозі встановлено збільшення естрадіолу до 0,44 нмоль/л, що перевищує норму у 3,5 разу і свідчить про залучення додаткових резервів організму у боротьбі з туберкульозною інфекцією, оскільки відомо, що естрадіол стимулює імунітет.

У осіб жіночої статі поміж хворих на вперше діагностований туберкульоз зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу, мало місце зменшення рівня естрадіолу до 0,2 нмоль, тобто у 2,1 разу, що може бути проявом гальмування захисних сил організму, а при мультирезистентному туберкульозі було збільшення рівня естрадіолу у 1,4 разу – до 0,6 нмоль/л, і може бути наслідком напруги захисних сил організму з метою подолання туберкульозної інфекції. Отже, зменшення естрадіолу провокує захворювання у осіб чоловічої і жіночої статі. Проте при тяжких формах туберкульозу якими є мультирезистентний туберкульоз, рівень естрадіолу збільшується.

#### **5. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача.**

Автор особисто виконав патентно – інформаційний пошук стосовно проблеми, що вивчалася. Провів аналіз даних літератури за вибраною темою дисертації і дослідив її актуальність. Сумісно з науковим керівником визначив тему дисертаційної роботи, мету та завдання дослідження. Самостійно виконав комплекс експериментальних, діагностичних та лікувальних заходів, проводив та контролював лікувальний процес на всіх його етапах. Здійснив статистичне опрацювання та аналіз отриманих даних, спільно з керівником сформулював висновки та практичні рекомендації, підготував матеріали до публікації. У наукових публікаціях дисертант ґрунтовно висвітлив результати дисертаційної роботи.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, серед них 10 статей (у тому числі 3 – у журналах, зареєстровані у міжнародних наукометричних базах (Scopus), 7 – у наукових фахових виданнях,

рекомендованих МОН України, 3 – у зарубіжних виданнях), опубліковано 4 тези доповідей у матеріалах конгресу, з'їзду та науково-практичних конференціях з міжнародною участю. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

#### **6. Апробація одержаних результатів.**

Результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях:

Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2016 р.); Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Біомедичні перспективи» (Суми, 2018 р.), XV Науково-практична всеукраїнська конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя 2021р.), XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль 2021р.), Міжнародна конференція з охорони здоров'я «Охорона здоров'я в Україні – сучасні виклики та перспективи розвитку» (Суми, 2021).

Також матеріали дисертації доповідались на щорічних конференціях асоціації фтизіатрів Сумщини (2017; 2018; 2020; 2021 р.р.); 1V-V1 Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених Сумського державного університету (2016; 2017; 2018 р.р.).

#### **7. Практичне значення отриманих результатів.**

Високі цифри рівня нейтрофільної еластази є маркером туберкульозного процесу у легенях і плевральній порожнині, що може застосовуватися при проведенні диференціальної діагностики етіології плеврального випоту.

Визначення рівня еластази та естрадіолу у крові може використовуватися для оцінки перебігу специфічного процесу, а саме його подальшого позитивного чи негативного перебігу.

Практичні висновки праці втілені в роботу Сумського, Полтавського та Тернопільського фтизіопульмонологічних центрів.

Теоретичне значення полягає у використанні отриманих результатів в освітньому процесі під час проведення занять та підготовки навчально-методичної літератури. Результати досліджень впроваджено у навчальний процес кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії а також на кафедрі акушерства, гінекології та планування сім'ї Навчально – наукового медичного інституту Сумського державного університету.

#### **8. Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота починається з анотації, списку публікацій за темою дисертації, які написані державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення. У вступі автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення, формулює мету та завдання дослідження.

Розділ «Огляд літератури» складається із підрозділів у яких дисертант висвітлює епідеміологічні особливості туберкульозу в Україні, аналізує стан протеолітичної та ендокринної систем на тлі захворювання легень, зокрема рівня нейтрофільної еластази та естрадіолу. Широко висвітлені сучасні методи лікування різних форм туберкульозу, особлива увага приділена лікуванню його мультирезистентних форм. Огляд літератури закінчується узагальненням.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» автор дає характеристику використаних методів дослідження при виконанні клініко-експериментальної науково-дослідної роботи, докладно і ґрунтовно описані всі використані методики. Наводить алгоритм застосування АПДП у хворих основної групи дослідження.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» складається із 5 підрозділів. В них автор описує дані об'єктивних досліджень, поглиблює наукові дані щодо патогенезу туберкульозу, а саме активацію протеолітичної системи при туберкульозному процесі, яка, саме, проявляється збільшення рівня еластази у крові хворих на туберкульоз легень та плеврит туберкульозного генезу, що свідчить за стимуляцію протеолітичної системи при туберкульозному процесі.

Встановлено, що підвищений рівень еластази може бути диференційно-діагностичним маркером туберкульозного плевриту.

У розділі 4 «Аналіз і обговорення отриманих результатів» здобувач провів аналіз отриманих результатів експериментального та клінічного досліджень.

Сформульовані висновки логічно випливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають завданням дослідження.

Дисертація викладена на 159 сторінках комп'ютерного тексту, містить 4 рисунки та 33 таблиці. Робота складається із вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку використаних літературних джерел, який нараховує 190 найменувань. Список використаних джерел сформовано у алфавітному порядку, охоплює 23 сторінки дисертації, оформлених за встановленими вимогами.

#### **9. Оцінка мови та стилю дисертації. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

Матеріали дисертації викладено українською мовою, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання. Матеріали ілюстровані рисунками й таблицями.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації (Протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism. Sumy State University від 09.11.2022 р.). Запозичення,



виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта Гнатенка І. А.

#### **10. Відповідність фаху,**

Дисертаційна робота Гнатенка І. А. за змістом завдань та методів дослідження, які розв'язують конкретні наукові завдання, отриманими результатами, практичною та теоретичною значимістю відповідає спеціальності 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

#### **11. Недоліки дисертації що до її змісту та оформлення.**

Загальне враження від дисертаційної роботи Гнатенка І. А. позитивне, принципових недоліків, які стосуються структури, змісту, обсягу, оформлення науково-теоретичного та практичного значення дисертації не має, проте є окремі зауваження:

1. В практичних рекомендаціях ви вказуєте на доцільність застосування більш інтенсивної антибактеріальної терапії з додаванням до неї імуномодуляторів і, можливо, імуностимуляторів при низькому рівні нейтрофільної еластази у хворих, з досліджуваними вами формами туберкульозу, при цьому не вказуючи чітких критеріїв рівня нейтрофільної еластази у своїх дослідженнях.

2. У тексті дисертації є окремі стилістичні неточності.

Вказані недоліки не зменшують науково-теоретичного та практичного значення даної дисертаційної роботи, мають рекомендаційне спрямування.

Після ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Чому ви вирішили досліджувати саме рівень нейтрофільної еластази у хворих на туберкульоз?

2. Які були критерії включення та виключення хворих у дослідження?

3. Чим обумовлене використання в роботі двох груп порівняння?

4. Яка вартість запропонованої вами методики дослідження рівня нейтрофільної еластази?

#### 12. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертант у повному обсязі виконав наукову та освітню складові у відповідності до Індивідуального плану підготовки здобувача ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Гнатенка І.А. «Вплив протеолітичної системи (на прикладі еластази) на перебіг різних форм легеневого туберкульозу» за актуальністю проблеми, методичними підходами, обсягом, ґрунтовністю аналізу та інтерпретацією отриманих даних, повнотою викладу принципів наукових положень, що мають істотне значення для галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 222 «Медицина» повністю відповідає вимогам п. 10, 11 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а дисертант заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

#### Рецензент:

Старший викладач кафедри хірургії,  
травматології, ортопедії та фізіатрії  
Навчально-наукового медичного інституту  
Сумського державного університету,  
к.мед.н., доцент

І. Я. Гресько



Підпис Гресько І.Я.  
засвідчую  
крім фахівця  
Григорюк С.В.