

**ВІДГУК**  
**офіційного опонента**  
**член-кореспондентки Національної академії медичних наук України,**  
**докторки медичних наук, професорки**  
**Фадєєнко Галини Дмитрівни**  
**на дисертаційну роботу Скрипника Романа Ігоровича на тему**  
**«ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ТА КИШЕЧНИКА**  
**У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНІ**  
**ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ»,**  
**яку представлено у спеціалізовану вчену раду при Полтавському**  
**державному медичному університеті для захисту на здобуття ступеня**  
**доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація**  
**«Внутрішні хвороби»**

***Актуальність теми.***

Актуальність дисертаційної роботи Скрипника Р.І. не викликає сумнівів. Відповідно до даних сучасних досліджень, нові програми специфічної хіміотерапії принципово змінили результати лікування хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Покращились показники досягнення повної відповіді на хіміотерапію, зросла тривалість безрецидивної виживаності пацієнтів, покращилась якість їх життя. Проте препарати цитостатичного ряду володіють високим профілем токсичності, що призводить до розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій. Важливою задачею залишається своєчасна діагностика вторинних ускладнень з боку органів і систем. Як правило, на фоні хіміотерапії розвиваються ураження печінки холестатичного типу, які можуть стати лімітуючим фактором проведення подальшого лікування хворих онкогематологічного профілю відповідно до вимог протоколів. Зниження доз препаратів цитостатичного ряду, подовження інтервалів між курсами специфічної терапії призводять до зниження ефективності хіміотерапії, погіршення прогнозу. Одночасно ураження слизової оболонки кишечника можуть потенціювати розвиток гепатотоксичних реакцій. З цієї точки зору особливе значення має розробка і запровадження у клінічну практику неінвазивних методів діагностики структурних порушень слизової оболонки кишечника, що може допомогти попереджувати формування тяжких

ентеротоксичних реакцій. Особливо складною задачею представляється визначення пацієнтів групи високого ризику розвитку вторинних уражень печінки і кишечника та розробка індивідуалізованого підходу до їх профілактики у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в залежності від виду гемобластозу.

Саме вирішенню даної актуальної проблеми присвячена дисертаційна робота Скрипника Р.І., метою якої було обґрунтувати диференційований підхід до профілактики уражень печінки, тонкого і товстого кишечника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань на підставі експериментального і клінічного вивчення патогенетичних механізмів їх формування.

***Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами***

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України на тему «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер 0115U001087 та Полтавського державного медичного університету на тему «Удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер 0121U113862. Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначених тем.

***Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації***

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, визначається репрезентативністю вибірки, використанням інформативних та адекватних методів дослідження та статистичного опрацювання наукових результатів, що відповідають меті і

завданням роботи. Методологія і дизайн дослідження чітко визначені. Автором виконана експериментальна і клінічна частина наукової роботи.

Експериментальні дослідження проведені на 60 білих нелінійних статевозрілих щурах, які утримувалися в умовах віварію з дотриманням вимог Гельсінської декларації прав людини; Конвенції ради Європи щодо прав людини і біомедицини; Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, вимог Міжнародних рекомендацій з проведення медико-біологічних досліджень.

У експериментальній частині роботи первинно оцінені провідні патогенетичні механізми розвитку уражень печінки і кишечника під дією доксорубіцину, враховані фактори ризику. Дисертант є розробником експериментальної моделі неалкогольного стеатогепатиту та доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів із неалкогольним стеатогепатитом та інтактною печінкою.

У клінічному спостереженні брали участь 75 хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, які знаходились на лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» за період з 2018 по 2022 роки. У клінічній частині дисертаційної роботи проаналізовані роль даних патогенетичних механізмів у формуванні вторинних цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних уражень у хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз, В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому з малих лімфоцитів та множинну мієлому. Дисертантом патогенетично обґрунтований диференційований підхід до профілактики вторинних уражень печінки і кишечника у динаміці хіміотерапії. Отримані здобувачем дані, систематизовані, статистично оброблені і описані. На підставі результатів дослідження сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Вищевикладене засвідчує, що наукові положення, висновки та практичні рекомендації є науково обґрунтованими та достовірними. Таким чином, дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора

філософії (PhD). За обсягом, предметом і методами дослідження дисертаційна робота відповідає спеціалізації «внутрішні хвороби».

**Наукова новизна роботи.** Автором вперше розроблена модель неалкогольного стеатогепатиту, в основі якої лежить застосування висококалорійної дієти із 42,8% вмісту жирів на фоні споживання 4% водного розчину фруктози як єдиного джерела рідини впродовж 63-х днів.

Дисертантом уперше розроблений спосіб моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментальним неалкогольним стеатогепатитом, який полягає у введенні їм доксорубіцину внутрішньочервно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів.

Автором продемонстрований взаємозв'язок між розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та порушенням функціональної здатності і гістоморфологічної структури слизової оболонки кишечника на фоні введення доксорубіцину у щурів із експериментальним неалкогольним стеатогепатитом.

Доведений ефект S-адеметіоніну із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочервно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів у профілактиці розвитку оксидативного стресу, порушень функціональної здатності і гістоморфологічної структури слизової оболонки кишечника у щурів із експериментально модельованим неалкогольним стеатогепатитом.

У дисертаційному дослідженні отримало подальше вивчення частота розвитку і характер уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання у залежності від виду гемобластозу. Показано, що частіше ураження печінки цитолітичного типу спостерігаються частіше на фоні прогресії множинної мієломи.

Автором вперше доведено, що ураження кишечника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та у динаміці специфічної хіміотерапії супроводжуються зниженням рівня цитруліну та зростанням концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові хворих, які можна

використовувати у якості непрямих маркерів порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишечника.

У дисертаційному дослідженні отримала подальше вивчення роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу у формуванні цитостатик-індукованих уражень кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Автором доведена провідна роль хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу у розвитку порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

Дисертантом вперше обґрунтовано призначення S-адеметіоніну у комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні хіміотерапії, що дозволяє ефективно попереджувати розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання за рахунок пригнічення активності оксидативного стресу.

Дисертантом вперше обґрунтовано комбіноване призначення L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні хіміотерапії у хворих на множинну мієлому з метою впливу на провідні механізми розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій, усунення порушень аргінін/цитрулінового циклу та покращення функціональних властивостей слизової оболонки кишечника.

***Практичне значення одержаних результатів.*** Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, гематології, гастроентерології, сімейній медицині.

Дослідження мало можливість визначити частоту розвитку та характер уражень печінки та кишечника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та під дією специфічної хіміотерапії. Обґрунтована доцільність застосування непрямих маркерів цитостатик-індукованих уражень кишечника у динаміці хіміотерапії хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, а саме визначення концентрації цитруліну

і N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові.

Застосування S-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 у комплексному лікуванні хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання дозволяє ефективно попередити розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій та покращити загальні результати терапії.

Включення L-орнітину-L-аспарату і *Bifidobacterium infantis* 35624 до складу лікувальних комплексів хворих на множинну мієлому попереджує формування уражень печінки і кишечника під дією хіміотерапії, що дозволяє проводити хіміотерапію без зміни доз і режимів введення препаратів цитостатичного ряду.

***Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій***

Отримані результати наукових досліджень впроваджені в практику роботи гематологічних відділень КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня».

Результати впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету, внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету.

За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, у тому числі 13 статей: 9 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України і за кордоном: 3 статті у виданнях, які індексуються у наукометричній базі *Web of*

Science і 6 статей - у наукометричній базі *Scopus*; 3 тез у матеріалах конференцій та симпозіумів.

За матеріалами дисертаційної роботи видано 2 патенти, 2 нововведення та 1 інформаційний лист.

**Оцінка структури, змісту та форми дисертації.** Дисертаційна робота викладена в науковому стилі українською мовою, побудована згідно із сучасними вимогами та викладена на 206 сторінках стандартного комп'ютерного тексту. Структура дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу результатів та їх узагальнень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 218 літературних джерел, із них 21 кирилицею, 197 латиницею. Робота ілюстрована 32 таблицями, 8 рисунками, 2 клінічними випадками.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання чітко сформульовані конкретні, аргументовані. За структурою дисертаційна робота повністю відповідає чиним вимогам ДАК МОН України. Всі розділи за своєю сутністю, науково-методологічним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображають повноцінно викладену дисертаційну роботу.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом.

У вступі роботи розкривається актуальність теми з визначенням мети, завдань і методів дослідження, вказується зв'язок роботи з науково-дослідними роботами, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій.

**Розділ I «Огляд літератури»** містить результати аналізу сучасних поглядів на патогенез уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, розглянуті методи їх профілактики. актуальних публікацій, які присвячені темі дослідження. Автором зазначено коло невирішених на сьогодні питань за темою дисертації та зроблений

узагальнюючий висновок, який чітко обґрунтовує доцільність проведення дослідження.

*Розділ II «Матеріали і методи»* надає характеристику об'єктів експериментальної і клінічної частин дослідження. У даному розділі автором детально описані методики виконання біохімічних, морфологічних досліджень, математико-статистичного аналізу, що були використані в роботі.

*Розділ III* дисертаційного дослідження присвячений вивченню патогенетичних і гістофункціональних особливостей формування уражень тонкого і товстого кишечника під дією доксорубіцину залежно від наявності неалкогольного стеатогепатиту в експерименті. Показано, що антрациклінові антибіотики викликають найбільш тяжкі структурно-функціональні зміни у тканинах тонкої кишки. Автором доведено, що доксорубіцин-індуковані ураження тонкої кишки супроводжуються зниженням вмісту цитруліну та зростанням концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти, що можна використовувати у якості неінвазивних маркерів цитостатик-індукованих уражень кишечника.

*Розділ IV* дисертаційного дослідження містить патогенетичне обґрунтування застосування S-адеметіоніну у щурів із нормальним і підвищеним індексом маси тіла з метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень тонкого і товстого кишечника. Доведено, що виражений антиоксидантний ефект S-адеметіоніну дозволяє зменшити токсичний вплив антрациклінового антибіотика.

У *розділі V* автором детально описані патогенетичні механізми та визначено групу ризику виникнення уражень печінки і кишечника на фоні прогресії В-клітинного хронічного лімфлейкозу та В-клітинної неходжкінської лімфоми із малих лімфоцитів, також обґрунтовано застосування комбінації S-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 з метою профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій у категорії високого ризику.



*Розділ VI* присвячений опису провідних механізмів формування уражень печінки і кишечника на фоні прогресії множинної мієломи. Автором детально обґрунтована необхідність диференційованого підходу до профілактики цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій із застосуванням комбінації L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні схем лікування множинної мієломи.

*Аналіз і узагальнення результатів дослідження* висвітлює інтерпретацію отриманих даних і співвідносить їх з даними літератури, аргументує сформульовані висновки.

Наведені висновки та практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням роботи. Результати дослідження викладено послідовно, відповідно до порядку виконання поставлених завдань, вони мають суттєве теоретичне та практичне значення. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць, що відповідає сучасним вимогам.

Список літератури оформлений згідно з сучасними бібліографічними вимогами.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

Дисертація виконана з дотриманням всіх вимог, норм і основних положень з питань етики згідно з сучасними міжнародними та вітчизняними документами щодо медичних досліджень у дорослих пацієнтів. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Дисертація та опубліковані роботи за її темою не містять академічного плагіату.

**Зауваження:**

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Разом із загальною позитивною оцінкою виконаного дослідження слід відзначити наступні зауваження, які не зменшують наукової новизни і практичної значущості роботи:

- з метою інтегративного підходу до вирішення поставлених задач доцільно було б вивчити стан кишкового мікробіоценозу та його взаємозв'язок із ураженнями печінки та кишечника

- задля покращення наочності викладеного матеріалу частину результатів, наведених у таблицях, можна було б представити у вигляді графіків або діаграм.

**У рамках наукової дискусії прошу дати відповідь на наступні запитання:**

- чим Ви можете пояснити максимальну тяжкість ураження слизової оболонки тонкої кишки на фоні застосування доксорубіцину у щурів?

- чи можна вважати метод визначення концентрації цитруліну однаково інформативним для діагностики уражень як тонкої, так і товстої кишки?

- обґрунтуйте вибір *Bifidobacterium infantis* 35624 як препарату для профілактики вторинних уражень кишечника у хворих на лімфопроліферативні захворювання? Чи є протипоказання до застосування даного препарату на фоні хіміотерапії?

**Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Скрипника Романа Ігоровича на тему «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, доцента Маслової Ганни Сергіївни, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якій на основі комплексного використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки результатів одержані ретельно обґрунтовані нові дані та сформульовані наукові положення, що мають значне теоретичне та практичне значення для клінічної медицини та вирішують важливу наукову задачу – обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки, тонкого і товстого кишечника на фоні хіміотерапії хронічних

лімфопроліферативних захворювань на підставі експериментального і клінічного вивчення патогенетичних механізмів їх формування.

Представлена робота містить нові, раніше не захищені, науково обґрунтовані положення, які у сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної проблеми сучасної медичної науки. Дисертація оформлена відповідно до вимог та відображає особистий внесок автора.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням сучасних методів статистичної обробки, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи подальшого впровадження одержаних результатів, дисертаційна робота на тему «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції», відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії (PhD), та вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 року, а здобувач заслуговує на присудження йому ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина».

#### Офіційний опонент:

**В.о. директорки**  
**ДУ «Національний інститут терапії**  
**імені Л.Т. Малої НАМН України»,**  
**чл.-кор. НАМН України,**  
**д.мед.н., професорка**

