

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи



Полтавського державного
медичного університету

професор І.П.Кайдашев

«04» квітня 2024 р.

**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

за результатами фахового семінару при Полтавському державному
медичному університеті щодо попередньої експертизи дисертаційної
роботи очного аспіранта кафедри внутрішньої медицини №1

СКРИПНИКА РОМАНА ІГОРОВИЧА

за темою «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на
хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції»,
поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії

за спеціальністю

222 – Медицина

(протокол № 5 від 02 квітня 2024 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Чекаліна Н.І.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: проректор закладу вищої освіти з наукової роботи д.мед.н., професор Кайдашев І.П., проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти д.мед.н., професор Скрипник І.М., співробітники кафедри внутрішньої медицини №1: зав. кафедри д.мед.н., доцент Маслова Г.С., к.мед.н, доцент Шапошник О.А., к.мед.н., доцент Шевченко О.А., к.мед.н., доцент Третяк Н.Г., к.мед.н. Лиманець Т.В., к.мед.н. Приходько Н.П., співробітники кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів: зав. кафедри д.мед.н., професор Потяженко М.М., к.мед.н., доцент Кітура О.Є.; співробітники кафедри сімейної медицини і терапії: зав. кафедри к.мед.н., доцент Бабаніна М.Ю., к.мед.н., доцент Ткаченко М.В., зав. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини зав. кафедри д.мед.н., професор Казаков Ю.М.; зав. кафедри внутрішньої медицини №2 д.мед.н., професор Катеренчук І.П., зав. кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами к.мед.н., доцент Муравльова О.В., зав. кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією д.мед.н., професор Коваль Т.І., зав. кафедри патофізіології д.мед.н., професор Костенко В.О., зав. кафедри біологічної та біоорганічної хімії д.мед.н., професор Непорада К.С., співробітники кафедри внутрішньої медицини №3: зав. кафедри к.мед.н., доцент Борзих О.А., к.мед.н., доцент Дігтяр Н.І.; зав. кафедри біології д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; зав. кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією д.б.н., професор Білаш С.М.

Всього присутніх: 22 особи.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта кафедри внутрішньої медицини №1 **Скрипника Романа Ігоровича** на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії Української медичної стоматологічної академії (протокол №7 від 06 жовтня 2020 року).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: доктор медичних наук, доцент Маслова Ганна Сергіївна, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1.

Рецензенти:

Костенко Віталій Олександрович, д.мед.н., професор завідувач кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданні, проіндексованому у базі даних Scopus; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув ступінь кандидата наук більш ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Коваль Тетяна Ігорівна, д.мед.н., професор завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 2 публікація у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула ступінь кандидата наук більш ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспіранта Скрипника Романа Ігоровича.

Текст доповіді:

Шановний голову та члени фахового семінару! Присутні!

На сьогоднішній день доведено, що велика кількість хіміотерапевтичних препаратів здатні призводити до розвитку запалення та дисфункції гастроінтестинального тракту (ГІТ) на всьому його протязі. Так, хіміотерапевтично-індукований мукозит (ХІМ) є одним з найчастіших ускладнень цитостатичної терапії. Клінічними маніфестаціями ХІМ можуть бути болючі ульceraції у ротовій порожнині, нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея, запалення та формування ерозій і виразок слизової оболонки ГІТ. Наявні дані, що токсичний вплив доксорубіцину на гастроінтестинальну систему призводив до появи блювання та розвитку мукозиту протягом перших 5-10 днів хіміотерапії (ХТ). У більшості хворих слизова оболонка відновлювалася протягом наступних 10 днів лікування, однак у хворих з тяжкими реакціями на введення доксорубіцину спостерігали наявність ульceraцій та некрозу кишечника з подальшим розвитком інфекційних ускладнень з можливими фатальними наслідками. Також клінічно значущими наслідками ХІМ можуть бути зменшення або повне припинення пацієнтами вживання їжі та прийому пероральних медикаментів, внаслідок чого формується анорексично-індукована атрофія слизової оболонки (СО) ГІТ. Необхідність прийому пероральних хіміотерапевтичних препаратів підвищує ризик системних інфекцій. Наслідком побічних ефектів з боку ГІТ є зниження максимальної толерантної дози для багатьох хіміотерапевтичних агентів, у зв'язку з чим знижується ефективність лікування. Нерозв'язаною проблемою також залишається складність оцінки даного внутрішнього ураження та дисфункції ГІТ, спричиненої хіміотерапевтичними препаратами. Так, загалом обстеження хворих обмежені оцінкою стану ротової порожнини, загального стану та застосуванням непрямих показників функціонування ГІТ, а саме дихального водневого тесту, біохімічного аналізу крові та мікробіологічних досліджень. Стан СО ГІТ та її ушкодження під дією препаратів цитостатичного ряду можна оцінювати за рівнем N-ацетилнейрамінової кислоти

Тому мета нашого дослідження - 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.

Були сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Вивчити особливості впливу доксорубіцину на розвиток порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру, морфологічної структури тонкого і товстого кишечника у щурів залежно від наявності модельованого неалкогольного стеатогепатиту;
2. Дослідити ефективність введення S-адеметіоніну (SAMe) у профілактиці доксорубіцин-індукованих порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру, морфологічних структур тонкого і товстого кишечника у щурів з урахуванням експериментального неалкогольного стеатогепатиту;
3. Визначити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної систем, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру на фоні прогресії В-клітинного хронічного лімфолейкозу і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми з малих лімфоцитів;
4. Дослідити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної систем, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру на фоні прогресії множинної мієломи;
5. Вивчити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної системи, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру у хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз і В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому з малих лімфоцитів на фоні хіміотерапії;

6. Визначити характер порушень біохімічних печінкових тестів, прооксидантно-антиоксидантної системи, аргінін/цитрулінового циклу, резистентності слизового бар'єру у хворих на множинну мієлому на фоні хіміотерапії;
7. Обґрунтувати комбіноване застосування S-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 у якості профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишечника у хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз і В-клітинну неходжкінську злюякісну лімфому з малих лімфоцитів;
8. Обґрунтувати комбіноване застосування L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 у якості профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишечника у хворих на множинну мієлому.

Застосовували загально-клінічні методи дослідження, оцінювали загальний стан хворого за ECOG та індексом Карновського, проводили визначення показників загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити), біохімічного аналізу крові (активність аланінової амінотрансферази, аспарагінової амінотрансферази, гамаглутамілтранс-пептидази, лужної фосфатази, вмісту загального білку, креатиніну, кальцію), дослідження стану перекисного окислення ліпідів за концентрацією реактантів тіобарбітурової кислоти у сироватці крові, системи антиоксидантного захисту за активністю каталази, показників аргінін/цитрулінового циклу – вмісту аргініну, цитруліну та активність аргінази у сироватці крові.

З метою дослідження провідних патогенетичних механізмів розвитку та факторів ризику цитостатик-індукованих уражень тонкого і товстого кишечника та їх взаємозв'язку із гепатотоксичними реакціями у динаміці хіміотерапії було проведено моделювання неалкогольного стеатогепатиту і доксорубін-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишечника у щурів із нормальною та надмірною масою тіла і ожирінням з наступною

оцінкою особливостей структурних змін у тканинах печінки, тонкого та товстого кишечника, визначенням активності аланінової та аспарагінової амінотрансфераз, концентрації ТБК-реактивних речовин, активності каталази, показників аргінін/цитрулінового циклу (вміст аргініну, цитруліну) у гомогенаті тонкого і товстого кишечника та крові. Для оцінки отриманих результатів застосовували методи математико-статистичного аналізу.

Отримані результати власних досліджень свідчать про те, що введення доксорубіцину в кумулятивні дозі 15 мг/кг внутрішньоочеревинно щурам із НАСГ, які знаходились на висококалорійному раціоні, призводило до розвитку прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у гомогенаті тонкого кишечника, що характеризувалося підвищенням концентрації ТБК-реактивних речовин за одночасного зниження активності каталази. Також виникали порушення аргінін/цитрулінового циклу, які характеризувались зниженням вмісту цитруліну у 1,45 раза та зменшенням резистентності слизового бар'єру ПТ, свідченням чого було зростання рівня NANA у гомогенаті тонкого кишечника.

На фоні введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньоочеревинно щурам із НАСГ, які отримували висококалорійний раціон, спостерігалось виснаження ферментів антиоксидантного захисту у гомогенаті товстого кишечника, які потенціювали порушення резистентності його слизового бар'єра.

Введення SAME в дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно на фоні доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг щурам із НАСГ, які отримували висококалорійний раціон, приводило до зменшення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у гомогенаті тонкого кишечника, свідченням чого було зниження вмісту ТБК-реактивних речовин та зростання активності каталази. Зниження тяжкості оксидативного стресу попереджувало розвиток цитостатик-індукованого мукозиту, що характеризувалось зростанням рівня цитруліну та зниженням концентрації NANA порівняно із щурами, які на фоні доксорубіцину отримували плацебо.

Введення SAME в дозі 100 мг/кг внутрішньочеревинно на фоні доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг щурам, які отримували висококалорійний раціон, дозволило зменшити прояви оксидативного стресу у гомогенаті товстого кишечника за рахунок зниження концентрації ТБК-реактивних речовин, що супроводжувалось покращенням резистентності слизового бар'єру, свідченням чого було зменшення вмісту NANA порівняно із щурами, які не отримували корекцію SAME.

У хворих, які мали первинні клінічні ознаки ураження кишечника у вигляді діарейного синдрому, прогресія В-ХЛЛ і В-НЗЛ з малих лімфоцитів асоціювалась з розвитком уражень печінки у 35,13% пацієнтів, що супроводжувалось формуванням оксидативного стресу із зростанням концентрації ТБК-реактивних речовин у сироватці крові та порушеннями аргінін/цитрулінового циклу із зниженням вмісту цитруліну у сироватці крові. Прогресія захворювань супроводжувалася також розвитком порушень резистентності слизового бар'єру гастроінтестинального тракту із зростанням концентрації NANA у сироватці крові порівняно із практично здоровими.

У хворих, які мали первинні клінічні ознаки ураження кишечника у вигляді діарейного синдрому, прогресія ММ супроводжувалась формуванням уражень печінки у 86,8% пацієнтів. Варто зауважити, що ураження печінки на фоні ММ зустрічалися достовірно частіше, ніж у хворих із прогресією В-ХЛЛ і В-НЗЛ із малих лімфоцитів та характеризувались розвитком синдрому цитолізу, що супроводжувалося зростанням у сироватці крові активності АЛТ, ГГТП, ураженням нирок, свідченням чого було підвищення концентрації креатиніну та сечовини у сироватці крові, а також зростанням у сироватці крові вмісту кальцію та загального білку. Прогресія ММ супроводжувалася розвитком порушень аргінін/цитрулінового циклу, свідченням чого було зниження концентрації цитруліну у сироватці крові та формування оксидативного стресу із зростанням рівня ТБК-реактивних речовин без розвитку порушень резистентності слизового бар'єру кишечника порівняно із практично здоровими особами.

У хворих на В-ХЛЛ та В-НЗЛ із малих лімфоцитів проведення ХТ супроводжувалось зростанням частоти порушень біохімічних печінкових тестів 76,9% проти 38,5%, що характеризувалось формуванням холестатичного синдрому, прогресуванням оксидативного стресу, змінами аргінін/цитрулінового циклу та зростанням активності аргінази із збереженням стабільного рівня аргініну у сироватці крові, а також розвитком порушень резистентності слизового бар'єру кишечника порівняно із первинним обстеженням.

Під впливом специфічної ХТ у 91,6% хворих на ММ зафіксовано розвиток порушень біохімічних печінкових тестів холестатичного типу, що супроводжувалось поглибленням прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, змінами аргінін/цитрулінового циклу та порушеннями резистентності слизового бар'єра кишечника.

Комбіноване призначення S-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні ХТ у хворих на В-ХЛЛ і В- В-НЗЛ із малих лімфоцитів дозволило зменшити ризик розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій 15,4% проти 76,9%, що характеризувалось зменшенням активності печінкових ферментів у сироватці крові і супроводжувалось пригніченням оксидативного стресу. Також на фоні корекції відмічено усунення змін аргінін/цитрулінового циклу та порушень резистентності слизового бар'єру кишечника порівняно із пацієнтами, які отримували ХТ. Важливу роль у розвитку цитостатик-індукованого мукозиту має оксидативний стрес, що підтверджує зворотний кореляційний зв'язок між рівнем цитруліну та ТБК-реактивних у сироватці крові хворих.

Комбіноване призначення L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні ХТ у хворих на ММ дозволило зменшити ймовірність розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій 8,3% проти 76,9%, що характеризувалось зменшенням порушень біохімічних печінкових тестів і супроводжувалось пригніченням оксидативного стресу, усуненням змін

аргінін/цитрулінового циклу та покращенням резистентності слизового бар'єру кишечника порівняно із пацієнтами, які отримували ХТ.

За результатами проведених досліджень були сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації, на яких дозвольте не зупинятися, оскільки вони вам роздані.

Дякую за увагу.

Було задано 18 питань, на які дисертант надав вичерпну відповідь.

В дискусії взяли участь: д.мед.н., професор Кайдашев І.П., д.мед.н., професор Катеренчук І.П., д.мед.н., професор Потяженко М.М., д.мед.н., професор Казаков Ю.М., д.мед.н., професор Чекаліна Н.І., к.мед.н., доцент Борзих О.А., к.мед.н., доцент Шевченко Т.І., к.мед.н., доцент Шапошник О.А.

1. Актуальність теми. Впродовж останніх десятиліть було досягнуто значних успіхів у лікуванні пацієнтів онкогематологічного профілю. Приділяється увага розробці і впровадженню у клінічну практику нових схем хіміотерапії, які дозволили досягти високого відсотку повної відповіді на терапію, покращили віддалені результати виживаності пацієнтів. Хронічні лімфопроліферативні захворювання належать до гетерогенної групи гемобластозів із різною морфологічною структурою, чутливістю до хіміотерапії і, відповідно, прогнозом. На даний час саме хворі на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію, В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому, множинну мієлому мають шанс на тривале безрецидивне життя за умов проведення специфічної хіміотерапії у повному обсязі. Проте проблема вторинного формування уражень органів і систем організму, у першу чергу, печінки, залишається актуальною. Особливого значення у цьому аспекті набуває визначення основних механізмів виникнення уражень печінки у даної категорії хворих із вивченням їх взаємозв'язку з порушеннями функціонування кишківника. Згідно з сучасними поглядами, розвиток уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання може бути зумовлений комбінацією факторів, а саме, інфільтрацією пухлинними клітинами печінки, інтоксикацією, яка зумовлена перебігом

гемобластозу та його інфекційних ускладнень, впливом специфічної хіміотерапії. Важливою проблемою у даному випадку залишається своєчасна діагностика уражень печінки, які мають широкий діапазон клінічних проявів від безсимптомного перебігу до блискавичного. На даний момент проблема супутніх захворювань, які можуть формуватися паралельно із розвитком гемобластозу, а також внаслідок хіміотерапії, залишається недостатньо вивченими. Існують лише поодинокі клінічні дослідження щодо вивчення основних механізмів розвитку уражень печінки у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями. Відсутні дослідження щодо ролі уражень кишечника у потенціюванні уражень печінки, асоційованих як з гемобластозом, так і з хіміотерапією. Дані дослідження мають вагомe значення для лікарів-клініцистів, які проводять хіміотерапію, гастроентерологів, терапевтів, сімейних лікарів, оскільки розуміння патогенетичних механізмів формування уражень печінки і кишечника дозволить чітко визначити лікувальну тактику із дотриманням індивідуального підходу до кожного пацієнта.

Тому дисертаційне дослідження Скрипника Р.І. вирішує важливе теоретичне та практичне завдання.

2. Тема дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 Української медичної стоматологічної академії (протокол № 2 від 22 жовтня 2020 року) та засіданні проблемної комісії Української медичної стоматологічної академії (протокол №7 від 06 жовтня 2020 року).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких 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.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням здобувача, виконаним на кафедрі внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету під науковим керівництвом завідувачки кафедри, д.мед.н., доц. Маслової Г.С.

Здобувачем запропонована тема наукового дослідження, проведений літературний, патентний пошук, обґрунтована актуальність, наукова новизна і практична значущість дослідження.

Разом із науковим керівником розроблений дизайн та структура дослідження, обрані методи дослідження, підготовлені і оприлюднені друковані праці, що відображають отримані результати дослідження.

Здобувач самостійно розробив критерії включення і виключення з дослідження, провів аналіз наукової документації, скринінг пацієнтів, формування груп дослідження.

Здобувач брав безпосередню участь в лікувально-діагностичному процесі гематологічного відділення на базі КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», в проведенні експериментальної та клінічної частини досліджень.

Експериментальна частина роботи з відтворення моделей НАСГ та доксорубіцин-індукованого ураження печінки у щурів з НАСГ здобувач проводив сумісно науковим керівником дисертаційної роботи, завідувачкою кафедри внутрішньої медицини №1 д.мед.н., доцентом Масловою Г.С.

Морфологічне дослідження виконане завідувачкою кафедри біології Полтавського державного медичного університету д.мед.н., проф. Єрошенко Г.А.

Здобувачем впродовж 2018-2021 років виконане клінічне обстеження хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання (В-ХЛЛ, В-НЗЛ із

малих лімфоцитів, ММ), оцінка частоти розвитку і лабораторних характеристик уражень печінки та кишечника на фоні ХТ, на підставі вивчення патогенетичних механізмів розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій розроблений диференційований підхід до їх профілактики залежно від виду гемобластозу. Здобувачем самостійно проведено аналіз одержаних результатів, їхня систематизація та математико-статистичний аналіз.

Разом із науковим керівником спланований дизайн дослідження, сформульовані мета, завдання, висновки та практичні рекомендації.

У друкованих роботах, які були опубліковані у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні експериментальних і клінічних досліджень, аналізі і інтерпретації результатів, їх систематизації.

Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота Скрипника Р.І. ґрунтується на експериментальному дослідженні, яке було проведено на 60 білих нелінійних щурах та на результатах обстеження 75 хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання з використанням сучасних клінічних, біохімічних, імунологічних, інструментальних, морфологічних досліджень, котрі відповідають меті і завданням дослідження. Організація дослідження і методи статистичного аналізу є методологічно вірними. Статистична обробка проведена коректно і в повному обсязі, достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Представлені автором положення і висновки обґрунтовані, базуються на результатах одержаних даних.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 27-Н від 07.03.2024 року, у складі: Казакова Ю.М. – д.мед.н., професора, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини (голова комісії), Ткаченка М.В. – к.мед.н., доцента кафедри сімейної медицини і

терапії, Шевченко Т.І – к.мед.н, доцента кафедри внутрішньої медицини №1 та Скрипник В.П. – головного метролога університету, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Скрипника Романа Ігоровича та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Поршень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених Скрипником Р.І. досліджень. Достовірність результатів підтверджується цифровим матеріалом статистичної бази даних.

7. Висновок комісії з питань етики. Структура, дизайн, зміст і документальний супровід дослідження були визнані локальною комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №189 від 26.12.2020 р.) як такі, що відповідають вимогам Гельсинської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", прийнятою 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (м. Гельсінкі, Фінляндія, 1964 р.) з подальшими переглядами, Етичному кодексу лікаря України, Етичному кодексу науковця України. Відповідно цим вимогам до включення у дослідження у всіх законних представників новонароджених була отримана інформована згода на участь у дослідженні, яка була оформлена у вигляді письмового акту за їх підписом. Поршень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. Уперше 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.

Уперше розроблений спосіб моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментальним неалкогольним

стеатогепатитом, який полягає у введенні щурам доксорубіцину внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів.

Уперше встановлений 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.

Уперше доведений ефект S-адеметіоніну із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревно 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.

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

Уперше 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. Дані показники можна використовувати у якості непрямих маркерів порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишківника.

Отримало подальшого розвитку вивчення ролі порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу у формуванні цитостатик-індукованих уражень кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Доведена провідна роль хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу у розвитку порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

Уперше 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.

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.

9. Теоретичне значення. Дисертаційна робота розв'язує важливу наукову задачу, яка полягає у обґрунтуванні диференційованого підходу до профілактики уражень печінки, тонкого і товстого кишківника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань на підставі експериментального і клінічного вивчення патогенетичних механізмів їх формування.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 206 сторінках загального тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 218 найменувань, із них 21 кирилицею, 197 латиницею. Робота ілюстрована 32 таблицями, 8 рисунками, 2 клінічними випадками. Дисертація містить додатки.

Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40 із змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства освіти і науки від 31.05.2019 № 759.

11. Практичне значення роботи. Здобувач розробив обґрунтовані, доступні і значущі для практичного лікаря рекомендації, якими пропонується для оцінки цитостатик-індукованих уражень кишечника у динаміці хіміотерапії хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання визначати концентрацію цитруліну і NANA у сироватці крові. Рекомендується застосування SAME і Bifidobacterium infantis 35624 у комплексному лікуванні хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, що дозволяє ефективно попередити розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій та покращити загальні результати терапії. Рекомендується включення LOLA і Bifidobacterium infantis 35624 до складу лікувальних комплексів хворих на ММ, що попереджує формування уражень печінки і кишечника під впливом ХТ, забезпечуючи її проведення без зміни доз і режимів введення препаратів цитостатичного ряду.

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.

12. Повнота опублікування результатів дисертації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, у тому числі 13 статей: 9 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України; 3 статті у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Web of Science; 6 статей у виданнях, які

індексується у наукометричній базі Scopus; 3 тез у матеріалах конференцій та симпозіумів.

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

Публікації результатів дисертаційної роботи відповідають вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії».

13. Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднені на наступних наукових форумах:

1. Науково-практична конференція «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта»; 7-8 листопада 2018 р., Полтава.

2. Науково-практична конференція «Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта»; 29 серпня 2019 р., Полтава.

3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини», присвяченої пам'яті проф. О.В. Катрушова; 19 травня 2023р., Полтава.

4. Міжнародний Фальк симпозіум 233 «Experimental hepatology days» 19-20 травня, 2023 р., Цюрих, Швейцарія.

5. Міжнародний Фальк симпозіум 235 «Therapeutic update in GI disease» 3-4 листопада 2023 р., Мадрид, Іспанія.

6. Міжнародний гепатологічний конгрес Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) 21-24 червня 2023 р., Відень, Австрія.

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці

цитостатичної терапії. Сучасна гастроентерологія. 2018;6(104):29-33. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29> (Здобувачем проведено обстеження хворих, проведення тесту визначення мінімальної печінкової енцефалопатії, літературний пошук. Співавтори доц. Г.С. Маслова - статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – редакція тексту статті і висновків).

2. Skrypnyk IM, Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Lymanets TV. Arginine/Citrulline cycle changes in diet-induced rat model of non-alcoholic fatty liver disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;LXXIII(Issue6):1087-92. (Scopus) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження. Співавтори доц. Г.С. Маслова – літературний пошук, експериментальне дослідження, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; доц. О.Ф. Гопко – проведення біохімічних досліджень; Т.В. Лиманець – статистична обробка отриманих результатів).

3. Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Skrypnyk IM. The role Arginine/Citrulline cycle disorders in the pathogenesis of doxorubicin – induced liver injury associated with nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Світ медицини та біології*. 2020;2(72):188-92. Doi:10.26724/2079-8334-2020-2-72-188-192 (Web of Science) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження. Співавтори доц. Г.С. Маслова - літературний пошук, експериментальне дослідження, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; доц. О.Ф. Гопко – проведення біохімічних досліджень).

4. Маслова ГС, Скрипник РІ, Скрипник ІМ. Вплив S-адеметіоніну на активність процесів вільнорадикального окислення і аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин – індукованого ураження печінки. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2020; 20(вип.2(70):156-61. DOI:<https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.156> (Здобувачем проведено експериментальні дослідження,

біохімічні методи дослідження. Співавтори доц. Г.С. Маслова - літературний пошук, експериментальне дослідження, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

5. Маслова ГС, Скрипник РІ, Щербак ОВ, Скрипник ІМ. Модель дієт-індукованого стеатогепатиту у щурів: морфологічні та патогенетичні особливості. Сучасна гастроентерологія. 2020; 2(112):11-7. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11> (Scopus) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження. Співавтори доц. Г.С. Маслова - літературний пошук, експериментальне дослідження, оформлення статті; проф. І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків; О.В. Щербак – статистична обробка отриманих результатів).

6. Skrypnyk RI., Maslova GS. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on resistance of intestinal mucosa. Світ медицини та біології. 2021;1(75):221-4. doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-221-224. (Web of Science) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, літературний пошук, оформлення статті. Співавтор доц. Г.С. Маслова - експериментальне дослідження, оформлення статті, дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

7. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on citrulline concentration in the small intestinal mucosa and plasma blood in rats with non-alcoholic steatohepatitis. Wiad Lek. 2021;74(6):1317-1321. DOI: 10.36740/WLek202106105 (Scopus) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, літературний пошук. Співавтори доц. Г.С. Маслова - експериментальне дослідження, оформлення статті, статистичну обробку отриманих результатів; І.М. Скрипник – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків).

8. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The role of L-ornithine-L-aspartate in prophylaxis of cytostatic-induced liver injury in patients with multiple

myeloma. Світ медицини та біології. 2021; 4(78):100-104. doi: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-100-104 (Web of Science) (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, біохімічні методи дослідження, літературний пошук. Співавтори проф. доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, експериментальне дослідження, оформлення статті, статистична обробка отриманих результатів; І.М. Скрипник – редакція тексту статті і висновків).

9. Скрипник РІ, Маслова ГС. Роль s-адеметіоніну у профілактиці хіміотерапевтично-індукованих уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2021 (4), 63-68. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.4.63>. (Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, оформлення статті. Співавтор доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, статистична обробка отриманих результатів, редакція тексту статті і висновків).

10. Skrypnyk IM, Maslova GS, Lymanets TV, Skrypnyk RI. The overweight and obesity role in the occurrence of chemotherapy-induced hepatotoxic reactions in patients with acute myeloid leukemia. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1506-1511. doi: 10.36740/WLek202206114 (Scopus) (Здобувачем проведено літературний пошук, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори доц. Маслова Г.С. – дизайн дослідження, оформлення статті, Т.В. Лиманець – обстеження хворих, проф. І.М. Скрипник – редакція тексту статті і висновків).

11. Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The effect of s-ademetionine on plasma citrulline level during chemotherapy-induced oxidative stress in patients with chronic lymphoproliferative disorders. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1553-1557. doi: 10.36740/WLek202206123. (Scopus) (Здобувачем проведено обстеження хворих, біохімічні методи дослідження, літературний пошук. Співавтори доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, оформлення статті, статистична обробка отриманих результатів; І.М. Скрипник – редакція тексту статті і висновків).

12. Скрипник РІ, Маслова ГС. L-орнітин-l-аспартат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому.

Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2023(2.1), 78-82. (Здобувачем проведено літературний пошук, біохімічні методи, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтор доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, оформлення статті, редакція тексту статті і висновків).

13. Скрипник РІ, Маслова ГС. Провідні механізми порушення аргінін/цитрулінового циклу в патогенезі цитостатик-індукованих уражень кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їхньої корекції. Сучасна гастроентерологія. 2024;1:41-56. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2024-1-49> (Scopus) (Здобувачем проведено літературний пошук, біохімічні методи, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтор доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, оформлення статті, редакція тексту статті і висновків).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Skrypnyk I, Maslova A, Skrypnyk R. Decrease in blood citrulline level associated with cytostatic-induced oxidative stress and liver injury on the background of chemotherapy of patients with chronic lymphoproliferative disease. Therapeutic update in GI disease; P. 48. Abstr. of Falk Symposium 235 (3-4 November. 2023 Madrid, Spain) (Здобувачем проведено обстеження хворих, біохімічні методи, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори доц Г.С. Маслова – біохімічні методи, дизайн дослідження, оформлення тез; проф. І.М. Скрипник – редакція тексту тез).

2. Skrypnyk I, Maslova A, Skrypnyk R. Chemotherapy-induced hepatotoxic reactions in patients with acute myeloid leukemia: the overweight and obesity role in the pathogenesis. Journal of Hepatology. 2023;78(1): S.136 / Abst. of EASL Congress (21-24 June 2023 Vienna, Austria) (Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори доц. Г.С. Маслова – дизайн дослідження, оформлення тез; проф. І.М. Скрипник – редакція тексту тез).

3. Skrypnyk I, Maslova G, Skrypnyk R. Doxorubicin-induced arginine/citrulline cycle changes in rat model of non-alcoholic steatohepatitis. Experimental hepatology days. P. 33. Abst. of Falk Symposium 233 (18-20 may. 2023 Zurich, Switzerland) (Здобувачем проведено експериментальне дослідження, біохімічні методи, статистичну обробку отриманих результатів. Співавтори доц. Г.С. Маслова – експериментальне дослідження, дизайн дослідження, оформлення тез; проф. І.М. Скрипник – редакція тексту тез).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

1. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Лиманець ТВ, Скрипник РІ. Спосіб профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому із супутнім ожирінням. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №117-2020. Випуск 3 з проблеми «Терапія». Київ; 2020. 4с. (Здобувачем проведено обстеження хворих. Співавтори доц. Г.С. Маслова - аналіз та інтерпретація отриманих результатів; проф. І.М. Скрипник – концепція, редагування тексту; Т.В. Лиманець – відбір хворих).

2. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Скрипник РІ, Непорада КС, Гопко ОФ. Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту. Пат. 146771 Україна, МПК (2006.01) G09B 23/28. № и 2020 05715, заявл. 04.09.2020; опубл. 17.03.2021. Бюл. №11.

3. Маслова ГС, Скрипник РІ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. «Спосіб моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту. Пат. 147178 Україна, МПК (2006.01) G09B 23/28. № и 2020 05713, заявл. 04.09.2020; опубл. 21.04.2021. Бюл. №16.

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Скрипника Романа Ігоровича відповідає спеціальності 222 – Медицина.

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Скрипник Роман Ігорович, 1994 року народження, освіта вища. У 2018 році із відзнакою закінчив Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія” за спеціальністю “Лікувальна справа”.

З 2018 р. по 2020 р. навчався в інтернатурі за спеціальністю “Внутрішні хвороби” на базі КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». З 2020 по 2021 р. працював за сумісництвом лікарем у гематологічному відділенні КП “ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР”. З 2022 р. працює за сумісництвом асистентом на кафедрі внутрішньої медицини №1 ПДМУ, по теперішній час.

З 01.09.2020 р. по теперішній час навчається в очній аспірантурі на кафедрі внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету. За період навчання в аспірантурі здобувач набув теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 222 – Медицина, та оволодів необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів на тваринах, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи. За час навчання в аспірантурі здобувачем було опубліковано 18 друкованих праць, з яких 16 за темою дисертації.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень. Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-

дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

Публікації та дисертаційна робота Скрипника Р.І. «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції», не містять виявлених текстових та інших запозичень.

ПОСТАНОВИЛИ

На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота аспіранта Скрипника Р.І. на тему «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає в оптимізації профілактики та лікування хронічних лімфопроліферативних захворювань на підставі вивчення взаємозв'язку уражень печінки та кишечника.

Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» і може бути представлена до офіційного захисту за спеціальністю 222 Медицина.

Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару
д. мед. н., професор
Секретар фахового семінару
к.б.н., доцент




Наталія ЧЕКАЛІНА

Валентина СОКОЛЕНКО