

ВІДГУК

офіційного опонента

члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Харченко Наталії Вячеславівни 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 до захисту у разовій спеціалізованій раді при Полтавському державному медичному університеті на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації.

XXI століття характеризується зростанням захворюваності на хронічні лімфопроліферативні захворювання, зокрема, найбільш розповсюдженими серед яких є В-клітинний хронічний лімфолейкоз (В-ХЛЛ) та множинна мієлома. Це зумовлено удосконаленням діагностики цих захворювань та покращенням обізнаності лікарів з цієї проблеми. Досягнуті значні успіхи у лікуванні хронічних лімфопроліферативні захворювання, що зумовлено розробкою та впровадженням у практику нових ефективних програм хіміотерапії. Однак, залишаються недостатньо розробленими методи профілактики ускладнень хіміотерапії, пов'язаних із токсичністю препаратів цитостатичного ряду.

Механізми ушкодження печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання можуть бути зумовлені пухлинною інфільтрацією тканин печінки, інтоксикацією, анемією, а множинна мієлома характеризується розвитком гіперпротеїнемії, гіперкальціємії, порушень коагуляції, мікроциркуляції. Ушкодження печінки на фоні гемобластозів переважно перебігають безсимптомно, що ускладнює своєчасну діагностику.

Проведення специфічної хіміотерапії у пацієнтів високої групи ризику супроводжується розвитком цитостатик-індукованих гепатотоксичних

реакцій, які характеризуються переважно холестатичним типом ураження печінки, та у понад 50% випадків до розвитку вторинних уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Зниження резистентності захисного бар'єру та функціональної здатності кишківника призводить до транслокації патогенної мікрофлори до кров'яного руслу та підвищення ризику виникнення уражень печінки. Залишається невирішеною саме неінвазивна діагностика цитостатик-індукованого мукозиту кишківника, оскільки тяжкість стану хворих не завжди дозволяє провести ендоскопічну діагностику.

Недостатньо вивченою є роль порушень аргінін/цитрулінового циклу та прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у патогенезі цитостатик-індукованих уражень печінки і кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Потребує розробки диференційований підхід до превенції і лікування гепато- і ентеротоксичних реакцій у динаміці хіміотерапії у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання з урахуванням провідних патогенетичних механізмів їх розвитку.

Вирішенню саме цих актуальних питань і присвячена дисертаційна робота Скрипника Р.І.

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

Дисертація є фрагментом двох 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.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Роботу виконано на високому методологічному рівні з використанням сучасних методів досліджень - клінічних, біохімічних, інструментальних, морфологічних методів із застосуванням математико-статистичного аналізу, які адекватно дозволяють вирішити мету дослідження та поставлені завдання.

Робота включає експериментальний фрагмент дослідження і клінічні спостереження.

Експериментальні дослідження проведені на 60 білих нелінійних статевозрілих щурах, які утримувалися в умовах віварію. За висновками комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол №184 від 25.06.2020), експериментальні дослідження відповідають вимогам Гельсінської декларації прав людини; Конвенції ради Європи щодо прав людини і біомедицини; Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, вимогам Міжнародних рекомендацій з проведення медико-біологічних досліджень; вимогам Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» №286 від 27.12.2001 р. зі змінами, вимогам наказів МОЗ України, а також вимогам Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу ученого України.

У клінічному дослідженні 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 рік, із них чоловіки склали 66,6% (50/75), жінки 33,4% (25/75). Загальний стан пацієнтів за ECOG відповідав I-II, а за індексом Карновського – 60-80%. Дослідження було схвалене локальною етичною комісією, усі пацієнти надали добровільну письмову згоду для участі у даному дослідженні. Пацієнти розподілялись на підгрупи залежно від виду гемобластозу і призначеної схеми супровідної терапії. Спостереження тривало впродовж двох курсів ХТ з оцінкою стану пацієнтів згідно стандартів curaції онкогематологічних хворих на хронічні гемобластози.

Здобувачем чітко сформульовані мета та завдання дослідження, розроблено його дизайн. Це дало змогу автору зробити науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Проведена математико-статистична обробка даних із застосуванням сучасних методів статистичного аналізу, що базується на принципах доказової медицини.

Робота виконана за умов академічної доброчесності з дотриманням вимог, норм і основних положень біоетики. Проведене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження за участю людини та вимогам європейської та вітчизняної нормативної бази.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження обґрунтована, виходячи з актуальності проведеного дослідження, і полягає у розробці експериментальної моделі неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), в основі якої застосування висококалорійної дієти із 42,8% вмісту жирів на фоні споживання 4% водного розчину фруктози як єдиного джерела рідини впродовж 63-х днів.

Здобувачем уперше розроблений спосіб моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментальним НАСГ, 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 кишківника на фоні введення доксорубіцину у щурів із експериментальним НАСГ.

Здобувачем уперше доведений ефект s-адеметіоніну у дозі 100 мг/кг маси внутрішньочеревно щурам із модельованим НАСГ паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів задля профілактики розвитку оксидативного стресу, порушень функціональної здатності і гістоморфологічної структури слизової оболонки кишківника

Подальшого вивчення отримала частота розвитку і характер уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання у залежності від виду гемобластозу. За результатами дослідження встановлено, що ураження печінки цитолітичного типу спостерігаються частіше на фоні прогресії множинної мієломи.

Уперше доведено, що ураження кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та у динаміці хіміотерапії супроводжуються зниженням рівня цитруліну та зростанням концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові хворих, які здобувач рекомендує використовувати у якості непрямих маркерів порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишківника.

Отримали подальше вивчення порушення прооксидантно-антиоксидантного статусу у формуванні цитостатик-індукованих уражень кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, які відіграють провідну роль у розвитку порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишківника 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.

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

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

Результати дослідження дозволили визначити частоту розвитку та характер уражень печінки та кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та на фоні хіміотерапії. Здобувачем обґрунтована доцільність визначення непрямих маркерів цитостатик-індукованих уражень кишківника – концентрації цитруліну і N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові в динаміці хіміотерапії хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

Застосування s-адеметіоніну і *Bifidobacterium infantis* 35624 у комплексному лікуванні хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання дозволило винайти ефективний спосіб попередження розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій і покращити загальні результати терапії.

Включення L-орнітину L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 як ко-ад'ювантної терапії до складу лікувальних комплексів хворих на множинну мієлому попереджує формування уражень печінки і кишечника внаслідок хіміотерапії, що дозволяє проводити її без зміни доз і режимів введення препаратів цитостатичного ряду.

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



Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та обсяг роботи.

За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, у тому числі 13 статей: 9 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України та закордонних виданнях; з яких 6 статей у виданнях, які індексується у наукометричній базі *Scopus*; 3 статті - у наукометричній базі *Web of Science*; 3 тез у матеріалах конференцій та симпозіумів.

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

Зазначені публікації достатньо відображають запропоновані в роботі теоретичні та практичні рішення поставлених питань.

Оцінка змісту і оформлення роботи.

Дисертація побудована за традиційним принципом, викладена українською мовою на 206 сторінках загального тексту і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, чотирьох 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.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 21.01.2017 року №40 (редакція від 12.07.2019 р.) «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

У **вступі** наведена актуальність проблеми, зв'язок дисертації з науково-дослідними роботами, чітко сформульовані мета та завдання, об'єкт та предмет дослідження, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій.

У **першому розділі** (огляд літератури) здобувачем викладено сучасні погляди на патогенез уражень печінки і кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та проаналізовані існуючі методи їх профілактики.

Огляд літератури складається з трьох підрозділів.

Перший підрозділ розкриває патогенетичні механізми розвитку уражень печінки на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та під дією програмної хіміотерапії. У ньому висвітлена розповсюдженість та динаміка захворюваності на В-клітинний хронічний лімфолейкоз, В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому та множинну мієлому в Україні та світі. Особлива увага приділена ролі оксидативного

стресу як провідного фактора у патогенезі вторинних гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії, варіантам цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій залежно від виду застосованих цитостатичних препаратів.

Другий підрозділ містить інформацію про сучасний стан проблеми хіміотерапевтично-індукованого ураження тонкого і товстого кишківника. Викладені патогенетичні механізми розвитку хіміотерапевтично-індукованого мукозиту з урахуванням цитостатичного засобу. Достатня увага приділена клінічним аспектам перебігу мукозиту, а саме, існуючим методам його діагностики у хворих, які отримують програмну хіміотерапію.

Третій підрозділ висвітлює важливий аспект – сучасний стан профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки та кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Проведений аналіз лікарських засобів з вираженою антиоксидантною активністю, які застосовуються для корекції цитостатик-індукованих уражень. Описана роль пробіотиків в якості ефективних засобів задля профілактики цитостатик-індукованих уражень кишківника і печінки при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях.

Огляд літератури містить узагальнюючий висновок, який обґрунтовує доцільність проведення дослідження з даної проблематики, враховуючи її актуальність.

У другому розділі «Матеріали та методи» наведена детальна інформація про об'єкти і методи дослідження. Розділ складається з п'яти підрозділів, в яких наведено дизайн дослідження, надана загальна характеристика клінічних груп обстежених хворих із В-клітинним лімфолейкозом, В-клітинною неходжкінською злоякісною лімфомою та множинною мієломою, їх розподіл на групи та підгрупи.

Наведена характеристика експериментального фрагменту дослідження, викладена інформація про запропоновану експериментальні моделі неалкогольного стеатогепатиту та доксорубіцин-індукованого

ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту, яку мають патенти України на корисну модель.

Описані застосовані загальноклінічні, біохімічні та морфологічні методи дослідження, а також методи математико-статистичного аналізу.

Третій розділі власних досліджень висвітлює результати проведених експериментальних досліджень з вивчення механізмів ураження тонкого та товстого кишківника на фоні введення доксорубіцину щурам в залежності від калорійності раціону. Доведена важлива роль оксидативного стресу у розвитку доксорубіцин-індукованого ураження кишківника, встановлені зміни у аргінін/цитруліновому циклі на фоні введення доксорубіцину, які характеризувались зниженням вмісту цитруліну у гомогенаті тонкого і товстого кишківника щурів. Показаний зміни у слизовій оболонці тонкого і товстого кишківника під впливом доксорубіцину залежно від наявності неалкогольного стеатогепатиту за результатами проведених гістоморфологічних досліджень.

Четвертий розділ присвячений експериментальному дослідженню впливу s-адеметіоніну на процеси перекисного окислення ліпідів та стан аргінін/цитрулінового циклу у щурів на фоні введення доксорубіцину. Результати біохімічних та морфологічних досліджень довели доцільність застосування s-адеметіоніну на фоні введення доксорубіцину з метою профілактики цитостатик-індукованих уражень кишківника.

П'ятий розділ містить результати клінічного дослідження функціонального стану печінки, аргінін-цитрулінового циклу, перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного статусу у хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз та В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому у динаміці програмного лікування. Здобувачем отримані важливі результати, які свідчать, що проведення хіміотерапії асоціюється з підвищенням частоти розвитку гепатотоксичних реакцій, з активацією перекисного окислення на фоні зниження антиоксидантної активності.

Пріоритетністю дослідження є вперше встановлені здобувачем порушення аргінін-цитрулінового циклу, які виявлялися у зниженні рівня цитруліну у плазмі крові на фоні одночасного зростання концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові. Враховуючи отримані результати досліджена, здобувачем запропонована доцільність застосування комбінації S-адеметіоніну та *Bifidobacterium infantis* 35624 з метою профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки і кишківника у хворих із В-клітинним хронічним лімфолейкозом та В-клітинною неходжкінською злоякісною лімфомою та доведена її висока ефективність.

У шостому розділі викладені результати вивчення змін біохімічних печінкових тестів, показників аргінін-цитрулінового циклу, перекисного окислення та активності антиоксидантної системи у хворих на множинну мієлому на фоні прогресії захворювання та під час програмного лікування. Здобувач обґрунтував ефективність застосування комбінації L-орнітину-L-аспартату та *Bifidobacterium infantis* 35624 з метою профілактики гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому, які отримують програмну хіміотерапію.

Аналіз і узагальнення результатів досліджень містить інформацію про співставлення результатів власних спостережень та даних літературних джерел.

За результатами проведеного дослідження автором сформульовано 10 висновків, які відповідають меті та завданням дослідження і повністю відображають основні результати дослідження.

Практичні рекомендації чітко сформульовані з урахуванням отриманих даних та можуть бути використаними для ведення пацієнтів з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями з метою профілактики гепато- і ентеротоксичних реакцій внаслідок хіміотерапевтичних ушкоджень.

Список літератури оформлений згідно з сучасними бібліографічними вимогами.

У додатках міститься інформація щодо актів впровадження результатів дослідження у навчальний процес закладів медичної освіти та практичну діяльність закладів охорони здоров'я України.

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 наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Зауваження до змісту і оформлення дисертаційної роботи

1. В розділі 1 «Огляд літератури» доцільно було б навести інформацію щодо існуючих експериментальних моделей неалкогольного стеатогепатиту.
2. Встановлені кореляційні залежності доцільно було б навести у вигляді графіків задля покращення наочності отриманих результатів.

Проте вищезазначені зауваження не зменшують позитивної оцінки роботи і не впливають на отримані результати і практичні рекомендації.

У рамках наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чим можна пояснити високий рівень кальцію у крові хворих на множинну мієлому до проведення хіміотерапії та чому на фоні програмного лікування рівень кальцію знижувався?
2. Наскільки широко у клінічній практиці цитрулін застосовується для діагностики уражень кишківника? Чи є оцінка рівня цитруліну новим методом у діагностиці уражень кишківника?
3. Яким чином використання пробіотиків може профілакувати ураження слизової оболонки кишківника на фоні проведення хіміотерапії?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Скрипника Романа Ігоровича на тему «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції» є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною особисто здобувачем, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі сучасної терапевтичної практики – 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 розвитку.

За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Скрипника Романа Ігоровича у повній мірі відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії...», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а здобувач Скрипник Р.І. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України,
завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії
Національного університету охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика



Наталія ХАРЧЕНКО