

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора**

**Фадєєнко Галини Дмитрівни**

**на дисертаційну роботу Маслової Ганни Сергіївни**

**на тему «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до**

**профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози**

**із надмірною вагою і ожирінням» на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби**

### **Актуальність теми**

Однією з актуальних проблем внутрішньої медицини залишається висока частота розвитку уражень печінки у хворих онкогематологічного профілю. Сучасні схеми хіміотерапії поряд із високою ефективністю мають високий профіль токсичності. Препаратам цитостатичного ряду притаманне поєднання прямої і опосередкованої ушкоджуючої дії. Медикаментозні засоби, які входять до складу сучасних схем хіміотерапії, можуть призводити до потенціювання стеатозу і фіброзу печінки, а також викликати розвиток гострого і хронічного гепатитів, некрозу гепатоцитів, уражень судин печінки, каналцевого, паренхіматозно-каналцевого та внутрішньопотокового холестазу.

Підвищення ризику розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих із надмірною вагою і ожирінням може бути зумовленим наявністю неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Впродовж останніх десятиліть в усьому світі спостерігається різке зростання осіб із надмірною вагою і ожирінням і, відповідно, асоційованих з ним захворювань. Відповідно до сучасних даних, до 95% хворих на НАЖХП мають надмірну вагу і ожиріння. Діагностика НАЖХП на фоні розгорнутої клінічної картини гострих і хронічних гемобластозів залишається складною проблемою, враховуючи роль онкогематологічного процесу у розвитку уражень печінки. Одночасно НАЖХП, і, особливо, неалкогольний стеатогепатит можуть бути підґрунтям для формування гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії.

Наявність надмірної ваги і ожиріння асоціюються із зростанням ризику розвитку онкологічних захворювань, а також із зниженням ефективності хіміотерапії. Даний факт може бути зумовленим призначенням хіміотерапії із зниженням доз цитостатиків, а також порушенням їх біотрансформації на фоні НАЖХП.

З цієї точки зору особливого значення має вивчення особливостей порушень функціонального стану печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від індексу маси тіла, що надасть можливість чітко визначити категорію пацієнтів, котрим необхідно проводити профілактику гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії. Вивчення патогенетичних механізмів розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі і хронічні гемобластози допоможе чітко розробити схеми їх превенції залежно від надмірної ваги і ожиріння.

Вирішенню даної актуальної проблеми присвячена дисертаційна робота Маслової Г.С., метою якої було обґрунтувати диференційований підхід до профілактики уражень печінки на фоні хіміотерапії у хворих на гемобластози з надмірною вагою і ожирінням шляхом комплексного вивчення патогенетичних механізмів їх формування на підставі експериментальних і клінічних досліджень

Особливе значення в дисертаційній роботі становить саме поєднання експериментальних і клінічних досліджень, на підставі яких продемонстровані основні патогенетичні механізми розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози, а також розроблений та обґрунтований диференційований підхід до профілактики гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії залежно від індексу маси тіла пацієнтів. Вищезазначене обґрунтовує актуальність роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**  
Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України на тему: «Розробка методів профілактики та лікування

медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів» (№ держреєстрації 0115U001087). Здобувач є безпосереднім співвиконавцем вищезазначеної теми.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Автором уперше розроблена модель неалкогольного стеатогепатиту, в основі якої лежить застосування висококалорійної дієти із 42,8% масовою часткою 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 обґрунтована ефективність превентивного застосування S-адеметіоніну із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів з метою профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментально модельованим неалкогольним стеатогепатитом.

Уперше встановлений взаємозв'язок між активацією оксидативного стресу та порушеннями аргінін/цитрулінового циклу та вивчені гістоморфологічні особливості уражень тканин печінки у щурів із модельованим НАСГ на фоні введення доксорубіцину.

Уперше продемонстрований протективний ефект S-адеметіоніну щодо розвитку оксидативного стресу, зниження активності аргінази і орнітиндекарбоксилази у сироватці крові і печінці та гістоморфологічних змін тканин печінки на фоні введення доксорубіцину у щурів із неалкогольним стеатогепатитом.

Дістало подальшого вивчення частоти розвитку і факторів ризику пухлинної інфільтрації печінки та особливості її проявів у біохімічному аналізі крові хворих на гострі і хронічні гемобластози. Доведено, що

зростання активності лужної фосфатази, особливо за умов її поєднання із активністю гамаглутамілтранспептидази, аланінової і аспарагінової амінотрансфераз, може бути використано як опосередкований маркер пухлинної інфільтрації печінки у хворих із прогресією гострих і хронічних гемобластозів.

Автором уперше доведено, що наявність надмірної ваги і ожиріння у хворих на гостру мієлобластну і лімфобластну лейкемії потенціює ризик розвитку уражень печінки, які зумовлені гемобластозом.

Дістало подальшого розвитку вивчення особливостей прооксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на гострі і хронічні гемобластози. Доведено, що активація оксидативного стресу на фоні гострої мієлобластної лейкемії потенціює порушення аргінін/цитрулінового циклу, які характеризуються зростанням активності аргінази, орнітиндекарбоксілази, вмісту цитруліну і аргініну у сироватці крові. Автором досліджена токсичність схем хіміотерапії гострих і хронічних гемобластозів. Доведено, що у патогенезу цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій провідна роль належить оксидативного стресу.

Уперше у хворих на гострі мієлобластні і лімфобластні лейкемії та хронічні лімфопроліферативні захворювання із нормальним індексом маси тіла обґрунтовано на фоні хіміотерапії призначення S-адеметіоніну, що знижує ризик розвитку гепатотоксичних реакцій, пригнічує активність оксидативного стресу і усуває зміни аргінін/цитрулінового циклу.

Уперше у хворих на гострі мієлобластні і лімфобластні лейкемії та хронічні лімфопроліферативні захворювання із надмірною вагою і ожирінням обґрунтовано комбіноване призначення S-адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти на фоні хіміотерапії, що сприяє зниженню частоти гепатотоксичних реакцій за рахунок впливу на патогенетичні механізми їхнього виникнення.

Автором уперше продемонстрований вплив L-орнітину-L-аспартату на провідні механізми розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії та

патогенетично обґрунтоване превентивне призначення комбінації L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою хворим на множинну мієлому із надмірною вагою та ожирінням з метою профілактики їх виникнення.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Отримані результати мають теоретичне і практичне значення у клініці внутрішньої медицини, гематології та гастроентерології.

За результатами дослідження автором визначені фактори ризику виникнення уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння та категорія пацієнтів, котрі повинні розглядатись як кандидати для проведення профілактики гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії.

З урахуванням виду гемобластозу, наявності надмірної ваги і ожиріння обґрунтований диференціальний підхід до профілактики уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози, застосування якого допомагає проведенню хіміотерапії у відповідності до вимог протоколів із дотриманням доз і режимів введення цитостатиків.

Застосування S-адеметіоніну і урсодезоксихолевої кислоти у хворих на гострі і хронічні гемобластози з надмірною вагою та ожирінням на фоні хіміотерапії дозволяє оптимізувати супровідну терапію та покращити результати лікування основного захворювання.

Комбінована ад'ювантна терапія L-орнітину-L-аспартату і урсодезоксихолевої кислоти у хворих на множинну мієлому із надмірною вагою і ожирінням на фоні хіміотерапії ефективно попереджує розвитку гепатотоксичних реакцій та розширює терапевтичні можливості специфічної хіміотерапії.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність**

Автором проведена експериментальна частина дисертаційної роботи на 60 білих нелінійних статевозрілих щурах. На першому етапі експериментального дослідження проведено моделювання неалкогольного стеатогепатиту за власно розробленим способом, який передбачав застосування у щурів дослідної групи впродовж 63-х днів висококалорійного раціону, що містив високий відсоток жирів (до 42,8%) і використання 4% розчину фруктози в якості єдиного джерела рідини. Розвиток неалкогольного стеатогепатиту на фоні даної дієти підтверджений зростанням активності аланінової амінотрансферази у сироватці крові та характерними структурними змінами печінки у щурів. На другому етапі експериментальної частини дослідження автором проведено моделювання доксорубіцин-індукованого ураження печінки за власно розробленим способом, який передбачав введення доксорубіцину внутрішньочеревно впродовж 3-х днів із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг як у щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом, так і у тих, які отримували стандартний раціон віварію. Отримані результати дослідження дозволили у порівняльному аспекті проаналізувати основні патогенетичні механізми розвитку та особливості гістоморфологічних змін тканин печінки під дією доксорубіцину залежно від наявності неалкогольного стеатогепатиту.

Автором запропонований спосіб профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки, який передбачає введення S-адеметіоніну на фоні доксорубіцину, що дозволяє попередити порушення структури тканин печінки та попередити розвиток оксидативного стресу і порушень аргінін/цитрулінового циклу під дією доксорубіцину у щурів залежно від наявності неалкогольного стеатогепатиту.

Автором проведений ретроспективний аналіз історій хвороби разом із заключенням аутопсій 44 пацієнтів із гострими і хронічними гемобластозами, що дозволило визначити особливості порушень функціонального стану печінки на фоні прогресії гострих і хронічних гемобластозів залежно від наявності пухлинної інфільтрації печінки.

У клінічній частині дослідження дисертантом обстежено 211 хворих, які проходили лікування у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР». Хворі були включені у дослідження у відповідності з метою та задачами роботи. Автором були використані сучасні та інформативні методи дослідження, що надало можливість визначити фактори ризику виникнення уражень печінки під впливом гемобластозу та хіміотерапії залежно від індексу маси тіла. Дисертанткою вивчена роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу та показників аргінін/цитрулінового циклу в патогенезі цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій.

Досліджений вплив надмірної та ожиріння на патогенетичні механізми та особливості порушень функціонального стану печінки у пацієнтів із гострими і хронічними гемобластозами, що надало можливість розробити схеми профілактики гепатотоксичних реакцій залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння.

Достатня кількість обстежених хворих, сучасна статистична обробка отриманих результатів із застосуванням високоінформативних методів дослідження підтверджують достовірність наведених в дисертаційній роботі наукових положень, зроблених висновків та запропонованих рекомендацій.

### **Побудова та зміст дисертації**

Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріали і методи досліджень, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури.

У вступі висвітлена актуальність вивчення проблеми, конкретно сформульована мета і задачі дослідження, наведена наукова новизна і практична значущість роботи, продемонстрований особистий внесок пошукувача, апробація і впровадження отриманих результатів, повнота викладення результатів дослідження в опублікованих наукових працях.

Розділ I (огляд літератури) містить 5 підрозділів. У I підрозділі наведені сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку уражень печінки у хворих на гострі і хронічні лейкемії, акцентована увага на ролі пухлинної інфільтрації печінки. Продемонстровано значення надмірної ваги і ожиріння у зростанні захворюваності на всі види онкологічної патології, у тому числі і захворювань системи кровотворення. Обґрунтована роль неалкогольного стеатогепатиту як фактору ризику розвитку медикаментозно-індукованих уражень не залежно від виду ксенобіотика. II підрозділ присвячений висвітленню токсичного впливу хіміотерапії в патогенезі виникнення уражень печінки у хворих на гемобластози. Наведені особливості клінічних проявів та біохімічних характеристик окремих цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій. У III підрозділі висвітлюється питання діагностики та профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки у хворих на гострі та хронічні лейкемії. В IV підрозділі описані особливості, переваги і недоліки сучасні способів моделювання неалкогольного стеатогепатиту та подальше їх використання з метою дослідження цитостатик-індукованих уражень печінки. У V підрозділі представлені принципи експериментального моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки та наведені існуючі методи їх профілактики.

У розділі II викладені матеріали та методи досліджень. Розділ складається із шести підрозділів, в яких наведені матеріали і методи експериментальних досліджень, представлена характеристика груп хворих ретроспективного дослідження за даними аналізу автопсії (архівний матеріал), характеристика клінічних груп обстежених хворих на гемобластози, описані біохімічні методи дослідження, морфологічні методи дослідження, методи математико-статистичного аналізу.

У розділі III «Патогенетичні і гістофункціональні особливості формування неалкогольного стеатогепатиту на фоні висококалорійної дієти» висвітлені результати експериментальних досліджень. Розділ складається із трьох підрозділів, що включають оцінку антропометричних показників щурів



із змодельованим неалкогольним стеатогепатитом, гістоморфологічних особливостей будови печінки на фоні висококалорійної дієти, ролі оксидативного стресу та порушень аргінін/цитрулінового циклу у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту.

Розділ IV «Патогенетичні і гістофункціональні особливості формування доксорубіцин-індукованих уражень печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту» (експериментальні дослідження) складається із двох підрозділів і висвітлює патогенетичні та гістоморфологічні особливості доксорубіцин-індукованих уражень печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту. Доведена роль оксидативного стресу і порушень аргінін/цитрулінового циклу у формуванні гепатотоксичних реакцій на фоні введення доксорубіцину.

У розділ V «Роль S-адеметіоніну в профілактиці доксорубіцин-індукованих уражень печінки» наведене експериментальне обґрунтування призначення S-адеметіоніну для профілактики доксорубіцин-індукованих уражень печінки. Розділ складається із трьох підрозділів і наводить висвітлює вплив S-адеметіоніну на гістофункціональну структуру тканин печінки, прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, показники аргінін/цитрулінового циклу у щурів із доксорубіцин-індукованим ураженням печінки та супутнім неалкогольним стеатогепатитом.

Розділ VI «Визначення клінічних і біохімічних характеристик розвитку пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гемобластози» (ретроспективний аналіз архівного матеріалу за даними автопсії) складається із двох підрозділів, у яких в залежності від біологічного виду гемобластозу представлені результати вивчення основних клінічних і біохімічних характеристик розвитку пухлинної інфільтрації печінки у хворих на гемобластози.

Розділ VII «Оцінка предикторів розвитку, біохімічних характеристик і патогенетичних особливостей уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою та ожирінням» складається із шести підрозділів, в яких

описані частота розвитку і біохімічні особливості уражень печінки у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію, гостру лімфобластну лейкемію, хронічні лімфопроліферативні захворювання, множинну мієлому. Наведені особливості прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу і змін аргінін/цитрулінового циклу на фоні уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози.

Розділ VIII «Роль програмної хіміотерапії у формуванні уражень печінки у хворих на гострі і хронічні гемобластози із надмірною вагою і ожирінням» складається із чотирьох підрозділів. У розділі наведена оцінка токсичності схем програмної хіміотерапії гострої мієлоїдної лейкемії, гострої лімфоїдної лейкемії, В-клітинної хронічної лейкемії, В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми та множинної мієломи. Продемонстровані особливості змін біохімічних печінкових тестів залежно від наявності у хворого надмірної ваги та ожиріння.

Розділ IX «Патогенетичне обґрунтування диференційованого проведення профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози з надмірною вагою і ожирінням» складається із восьми підрозділів, у кожному із яких в залежності від виду гемобластозу представлена оцінка ефективності диференційованого призначення S-адеметіоніну і його комбінації з урсодезоксихолевою кислотою хворим на гострі мієлобластні і лімфобластні лейкемії, хронічні лімфопроліферативні захворювання залежно від наявності надмірної ваги і ожиріння. Хворим на множинну мієлому із нормальним індексом маси тіла доведена ефективність застосування на фоні хіміотерапії L-орнітину-L-аспартату, а за надмірної ваги і ожиріння – комбінації L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою. Продемонстрована перевага індивідуального підходу до призначення препаратів гепатопротекторної дії задля превенції цитостатик-індукованих уражень печінки.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження містить аналіз ефективності моделювання неалкогольного стеатогепатиту за допомогою

висококалорійної дієти. У даному розділі автором оцінені гістофункціональні зміни тканин печінки, прооксидантно-антиоксидантного статусу, показників аргінін/цитрулінового циклу під дією доксорубіцину і обґрунтоване профілактичне застосування S-адеметіоніну з метою профілактики доксорубіцин-індукованої гепатотоксичності. Продемонстрована роль вплив надмірної ваги і ожиріння у хворих із гострими та хронічними гемобластозами у патогенезі розвитку уражень печінки під час проведення хіміотерапії. Показані механізми формування гепатотоксичних реакцій під впливом препаратів цитостатичного ряду та визначені категорії пацієнтів, що підлягають проведенню профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки на фоні хіміотерапії. Обґрунтована необхідність комбінованого застосування S-адеметіоніну або L-орнітину-L-аспартату з урсодезоксихолевою кислотою хворим із надмірною вагою і ожирінням відповідно до виду гемобластозу. Проведено співставлення отриманих результатів з існуючими в літературі даними.

Висновки змістовні, відповідають поставленій меті та задачам дослідження. Практичні рекомендації чіткі і обґрунтовані. Список літератури містить достатню кількість використаних джерел. Робота достатньо ілюстрована 119 таблицями, 21 рисунком і 2 клінічними випадками.

Дисертація написана науковою українською мовою.

#### **Повнота викладання матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті**

За темою дисертації опубліковано 37 наукових праць, у тому числі 22 статті: 21 – у фахових наукових виданнях України; з яких 4 – у виданнях, що входять до наукометричної бази *Web of Science*, 1 – у закордонному виданні, яке входить до наукометричної бази *Scopus*, 15 тез у матеріалах конгресів та конференцій, 1 робота надрукована без співавторів. Видано 3 інформаційні листи, отримано 1 патент України на корисну модель і 1 позитивне рішення про державну реєстрацію корисної моделі.

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертаційної роботи.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

Дисертаційна робота має дуже великий обсяг та перенавантажена зайвою інформацією. Її можна було скоротити за рахунок розділів огляду літератури, опису стандартних методів дослідження експериментальної частини та списку літературних джерел за рахунок таких що понад 5 років.

Проте, вищезазначене зауваження не носять принципового характеру і суттєво не зменшує позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливає на достовірність висновків. Принципових зауважень до дисертаційної роботи та автореферата немає.

### **Пропоную здобувачеві у порядку дискусії відповісти на наступні запитання:**

1) Обґрунтуйте необхідність підвищення дози S-адеметіоніну для профілактики розвитку уражень печінки у хворих на гострі лейкемії і хронічні лімфопроліферативні захворювання із надмірною вагою і ожирінням.

2) Обґрунтуйте доцільність застосування L-орнітину-L-аспартату з метою профілактики розвитку гепатотоксичних реакцій на фоні хіміотерапії у хворих на множинну мієлому.

3) Чи є перспективним, на Вашу думку, застосування у хворих на гострі і хронічні лейкемії із надлишковою вагою та НАСГ метформіну з метою нормалізації ваги і стимуляції диференціювання макрофагів печінки у бік субпопуляції M<sub>2</sub>, які відтворюють протективний вплив діяльності тканинних структур?

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Маслової Г.С. на тему «Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки у хворих на гемобластози із надмірною вагою і ожирінням» є закінченим науковим дослідженням, у якому вирішена актуальна проблема клініки внутрішньої медицини – обґрунтування диференційованого підходу до профілактики уражень печінки на фоні ХТ у хворих на гемобластози з

надмірною вагою і ожирінням шляхом комплексного вивчення патогенетичних механізмів їх формування на підставі експериментальних і клінічних досліджень.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Г.С. Маслової повністю відповідає вимогам пункту п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 № 656, від 30.12.2015 № 1159, від 27.07.2016 № 567, від 20.11.2019 №943, від 15.07.2020 №607) щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.02. – внутрішні хвороби.

**Директорка ДУ «Національний інститут терапії**

**імені Л.Т. Малої НАМН України»**

**доктор медичних наук, професор**

**Г.Д. Фадєєнко**

