

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора  
ГУДИМИ Арсена Арсеновича, завідувача кафедри екстреної та симуляційної  
медицини Тернопільського національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на дисертаційну роботу  
Шухтіної Ірини Миколаївни «Роль дисбіозу в розвитку патології  
гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз  
(експериментально-клінічне дослідження)», подану у спеціалізовану вчену раду  
Д 41.600.01 Одеського національного медичного університету МОЗ України з  
правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття  
наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона  
здоров'я» за спеціальністю  
14.03.04 «Патологічна фізіологія»

### **1. Актуальність теми дисертаційного дослідження**

Дисертаційна робота Шухтіної І. М. стосується однієї з актуальних проблем сучасної медицини, а саме ролі порушень мікробіому шлунково-кишкового тракту в розвитку патології гепатобіліарної системи. Мікробіом кишок – це складна динамічна екосистема, яка у сприятливих умовах забезпечує ріст та диференціацію епітеліальних клітин, бере участь у травленні та моториці кишок, стимулює імунну систему, запобігає надмірному росту шкідливих мікроорганізмів, а також синтезує деякі вітаміни й амінокислоти, включаючи вітаміни групи В і вітамін К. І головне – фізіологічна мікрофлора посилює бар'єрну функцію кишок. У свою чергу розвиток дисбіозу, може викликати протилежні зміни й насамперед сприяти порушенню кишкового бар'єру.

Переважаюча більшість патологічних процесів, які виникають в організмі, супроводжуються в тій чи іншій мірі зміною складу мікрофлори у кишках і сприяють розвитку в них патогенної мікрофлори, запалення та збільшення проникності кишкової стінки. За цих умов у кишках накопичується мікробний ліпополісахарид, який потрапляє у кровотік і через систему ворітної вени

здійснює токсичний «удар» по печінці, замикає чергове «хибне» патологічне коло і поглиблює тяжкість перебігу основної патології.

Одним з чинників, який сприяє розвитку дисбіозу є хронічна інвазія слизової шлунка і дванадцятипалої кишки гелікобактерною інфекцією, яка лежить в основі патогенезу виразкової хвороби. Завдяки анатомо-фізіологічному взаємозв'язку шлунка і дванадцятипалої кишки з печінкою, їх функціональною взаємодією і відносною спільністю кровопостачання та нейрогуморальної регуляції будь-яка гастро-дуоденальна патологія одночасно може призвести до ураження печінки. До того ж антигелікобактерна терапія стає додатковим чинником токсичного впливу та ураження печінки.

В основі дисертаційної роботи Шухтіної І. М. покладено вивчення низки патологічних кіл, пов'язаних з хронічною гелікобактерною інфекцією та дисбіозом у кишках, які замикаються на ураженні гепатобіліарної системи, що можна віднести до актуальних проблем сучасної медицини.

Крім цього, у роботі підіймається питання про ефективність захисту печінки рослинними поліфенолами, що не менш актуально, оскільки дотепер немає однозначної доказової бази про їх гепатопротекторну дію.

Все вище сказане свідчить про актуальність та своєчасність дисертаційної роботи Шухтіної І. М.

## **2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державного підприємства «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту», виконаної в рамках МОЗ України, за темою: «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ держреєстрації 0116U008822). Дисертант є співвиконавцем даної теми.

## **3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Шухтіної І. М. виконана на сучасному рівні і ґрунтується на клінічних спостереженнях і експериментальному дослідженні.

Формування клінічних і експериментальних груп, підбір методик є сучасним, відповідає поставленій меті та завданням дослідження і повністю дозволяють їх реалізувати. Усі клінічні спостереження та експериментальні дослідження здійснювали згідно принципів біоетики (протокол комісії з біоетики Одеського національного медичного університету № 20 від 7 лютого 2024 р).

У клінічній частині було обстежено 100 пацієнтів з хронічним неатрофічним гастритом, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки. Усі пацієнти були носіями хронічної гелікобактерної інфекції. Серед них виділили дві клінічні групи пацієнтів, в яких були ознаки дисбіозу, встановлені на основі клінічних показників. Важливо відмітити, що клінічні групи пацієнтів були сформовані на основі визначених критеріїв включення і виключення. Усі пацієнти проходили стандартне лікування антигелікобактерне лікування з використанням потрібної терапії. Контрольну групу склали 42 добровольці без ознак запальної патології шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи, які були співставними за віком і статтю з основними клінічними групами.

Усім пацієнтам при первинному зверненні проводили комплексне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту відповідно до наказу МОЗ України № 271, у тому числі подвійне тестування на наявність гелікобактерної інфекції за методикою А. О. Авраменка (2014). Всім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загально прийнятою методикою, біохімічний аналіз крові, який включав основні маркери ураження гепатобіліарної зони.

Під час всього дослідження проводилося динамічне спостереження за пацієнтами основної групи, які отримували антигелікобактерну терапію, з порівнянням даних до і після проведення лікування.

В експериментальній частині дисертаційної роботи було використано 110 білих щурах-самцях лінії Вістар живою масою 200-230 г. Для вивчення дисбіозу та функціонального стану гепатобіліарної системи при гастриті та залежно від антигелікобактерної терапії було відтворено 5 моделей. У першій моделі

здоровим щурам вводили препарат потрійної терапії в еквівалентних для людини дозах. У другій моделі відтворювали імунодефіцитний дисбіоз. У третій моделі викликали дисбіоз на тлі імунодефіциту та метаболічного синдрому. У четвертій і п'ятій моделях на тлі введення двох комбінацій антигелікобактерних препаратів досліджували гепатопротекторну ефективність фітопрепарату Квертулін, який містить в собі кверцитин та інулін.

Після виведення з експерименту в піддослідних щурів визначали кількість лейкоцитів, лейкоцитарну формулу та розраховували лімфоцитарний індекс. Визначали рівень маркерів ураження печінки, зокрема активність аланінамінотрансферази та лужної фосфатази сироватки крові, вміст малонового діальдегіду та активність еластази, а також активність двох захисних ферментів: лізоциму та антиоксидантного ферменту каталази. Крім цього, в гомогенатах печінки визначали вміст малонового діальдегіду, активність еластази та уреаз, лізоциму, каталази та лужної фосфатази. За співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу, за співвідношенням активності каталази та вмісту малонового діальдегіду розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс.

Таким чином, спектр клінічних та експериментальних методик дозволяє в повному обсязі вирішити мету і завдання дослідження та сформулювати висновки, які логічно відображають встановлені дисертанткою закономірності.

Отримані результати статистично оброблені із використанням сучасного програмного забезпечення і відповідають об'єму та характеру проведеного дослідження.

Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та інструментах.

#### **4. Новизна дослідження та отриманих результатів**

Вперше встановлено особливості морфологічних змін слизової оболонки шлунка та частоту ураження різних його відділів на тлі гелікобактерної інфекції. Вперше виявлено топографічну локалізацію у шлунку активних форм гелікобактерної інфекції, а також частоту випадків внутрішньоклітинного

«депо» гелікобактерної інфекції в слизовій оболонці.

Вперше у хворих на хронічний гелікобактеріоз виявлено ознаки та частоту супутнього ураження гепатобіліарної системи у вигляді потовщення стінки жовчного міхура, змін структури підшлункової залози та паренхіми печінки наявності конкрементів в жовчному міхурі, які поєднувалися з біохімічними змінами і проявами клінічних порушень гепатобіліарної системи та шлунково-кишкової диспепсією.

Вперше виявлено, що проведення антигелікобактерної терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз супроводжується посиленням ураження гепатобіліарної системи та збільшенням клінічних проявів дисбіозу кишок.

Вперше встановлено, що у хворих на хронічний гелікобактеріоз із закрепами порівняно з аналогічними пацієнтами без порушень дефекації, прояви порушень гепатобіліарної системи є більшими, що виявляють зростанням у крові активності маркерів цитолізу та холестазу.

Вперше показано, що антигелікобактерна терапія в експерименті призводить до супутнього ураження гепатобіліарної системи та розвитку дисбіозу, рівень яких суттєво зменшується на тлі використання фітопрепарату Квертулін, що свідчить про його гепатопротекторну дію.

Вперше запропонована комплексна схема патогенезу порушень гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз з урахуванням ролі дисбіозу та обґрунтована доцільність його корекції за рахунок використання фітопрепаратів в комплексній антигелікобактерній терапії.

## **5. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів**

Отримані дисертанткою результати суттєво доповнюють існуючі уявлення про системні механізми ураження гепатобіліарної системи на тлі хронічної гелікобактерної інфекції та дисбіозу, що патогенетично обґрунтовує доцільність діагностики та корекції порушень гепатобіліарної системи у таких хворих. Запропоновано та патогенетично обґрунтовано використання фітопрепарату для протекції печінки та корекції дисбіозу в комплексній антигелікобактерній

терапії. Отримано патент України на корисну модель 88116 від 25.02.2014 Україна, МПК А61 В19/00. «Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті».

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, Міжнародного європейського університету, Харківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

#### **6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Основні результати і наукові положення дисертації повністю висвітлені автором в наукових журналах та матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів. За матеріалами дисертації опубліковано 44 наукові роботи, зокрема 30 статей (20 – категорії Б в журналах, рекомендованих МОН України, 3 – в журналах, що індексуються в Scopus/Web of Science, 7 – у зарубіжних наукометричних виданнях); 13 тез – в збірниках матеріалів з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, 1 патент України на корисну модель.

#### **7. Оцінка структури дисертації**

Оформлення дисертації за структурою відповідає вимогам, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Дисертація Шухтіної І. М. викладена державною мовою на 352 сторінках машинописного тексту та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та списку використаних джерел, який включає 323 джерела і розміщений на 36 сторінках (кирилицею – 57, латиницею – 266). Дисертація ілюстрована 92 таблицями та 40 рисунками.

Анотація кирилицею і латиницею оформлена згідно з вимогами й містить стисло інформацію про характер дослідження та його основні результати.

У вступі дисертант коротко характеризує стан проблеми, доводить її

актуальність, визначає невивчені питання, формулює мету, завдання, зазначає об'єкт та предмет дослідження. Вступ містить всі необхідні структурні елементи.

В розділі 1 (Огляд літератури) автор ґрунтовно на основі сучасних даних висвітлює сучасні погляди на проблему впливу дисбіозу на гепатобіліарну систему у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Зокрема, мова йде про поширеність гелікобактерної інфекції, її властивості, патогенез ураження та клінічні прояви. Автор наводить сучасні погляди на антигелікобактерну терапію, роль гелікобактерної інфекції в патогенезі дисбіозу кишок. Зосереджує увагу на біоценозі кишок, причинах, патогенезі та діагностиці дисбіозу, функціях пробіотиків, а також змінах в печінці при дисбіозі та медикаметозній терапії.

В розділі 2 (Матеріали і методи дослідження) наведено детальний опис клінічних і експериментальних груп, послідовності виконаних досліджень, обґрунтовано вибір засобу для корекції та його дози. Автор детально зупиняється на методиках досліджень, характеризує використаний підхід до статистичного аналізу.

Розділ 3 висвітлює результати виявлення у хворих на хронічний гелікобактеріоз без закрєпів гелікобактерної інфекції з використанням різних методів та порівнянням їх ефективності, у тому числі, визначення наявності внутрішньоклітинного «депо» гелікобактерної інфекції.

Розділ 4 висвітлює аналогічні результати, тільки взяті у хворих з хронічною гелікобактерною інфекцією та закрєпами, наявність яких автор трактує як ключовий прояв дисбіозу.

У розділі 5 наведено дані про стан гепатобіліарної системи у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі.

Розділ 6 присвячений висвітленню результатів антигелікобактерної терапії на стан печінки у щурів, впливу препаратів з рослинних поліфенолів на стан печінки у дослідних щурів при експериментальному преднізолоновому гастриті, а також розвитку дисбіозу кишок та гепатиту у щурів з експериментальним метаболічним синдромом.

У розділі 7 доведено гепатопротекторну ефективність квертуліну при експериментальній антигелікобактерній терапії.

У розділі 8 аналогічно показано ефективність квертуліну при застосуванні антигелікобактерної терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Усі розділи власних досліджень ілюстровані таблицями та діаграмами із наведеними результатами їх статистичної обробки. Крім цього, позитивно сприймаються ультрасонограми печінки, які на структурному рівні дозволяють показати ступінь ураження та відновлення печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Розділи завершуються коротким підсумком із ключовими отриманими результатами та переліком власних публікацій, в яких висвітлено матеріал розділу.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» автор коротко наводить отримані результати, далі дає їм інтерпретацію, порівнює з результатами інших авторів, робить припущення та висновки. Важливим елементом розділу є схема патогенезу порушень гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Дванадцять висновків повністю відповідають поставленим завданням дослідження, в яких спершу формулюється встановлена закономірність чи факт, який дисертантка підтверджує ключовими статистично вірогідними результатами.

Список використаних джерел оформлено за порядком посилань у тексті. Кількість використаних першоджерел свідчить про поглиблений аналіз літературних даних.

#### **8. Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.**

Ознак порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі за допомогою відповідного програмного забезпечення засвідчила оригінальність текстових даних, поданих у роботі. Це дозволяє стверджувати про відсутність академічного плагіату, фальсифікації та інших порушень академічної доброчесності.



Усі ідеї та положення, викладені Шухтіною І. М. у дисертаційній роботі, належать автору.

### **9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота Шухтіної І. М. за змістом та оформленням відповідає існуючим вимогам. Однак дисертантці варто було б звернути увагу на наступне:

1. Огляд літератури варто було б структурувати і розділити на підрозділи з висвітленням окремих аспектів патогенезу гелікобактеріозу та його лікування, дисбіозу та супутнього ураження печінки.

2. У розділі 2 занадто детально описано існуючі схеми антихелікобактерної терапії, що доцільно було б віднести у розділ 1 – огляд літератури.

3. У розділі 2 недостатньо висвітлено методика застосування фітопрепарату у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

4. У висновку 1, де порівнюють ступінь обсіменіння різних ділянок шлунка гелікобактерною інфекцією у хворих на закрепи і без них, доцільно було б вказати вірогідність відмінностей.

5. В тексті автор використовує термін «кишечник», хоча в анатомічній номенклатурі застосовують термін «кишка».

Усі наведені зауваження носять рекомендаційний і дискусійний характер та не зменшують наукової новизни, теоретичного і практичного значення отриманих автором результатів.

У порядку дискусії хотілося б почути від автора про таке:

1. Які автор знає об'єктивні доказові методики оцінки дисбіозу в людини? Який у цьому контексті рівень доказовості має скарга на «закреп», на основі якої автор виділяє групу пацієнтів з дисбіозом?

2. Яким автор вбачає механізм гепатопротекторної дії досліджуваного фітопрепарату, який містить в собі кверцитин та інулін, у хворих на хронічний гелікобактеріоз під час проведення антихелікобактерної терапії? Як фітопрепарат впливає на прояви дисбіозу кишківника.

**10. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.**

Дисертаційна робота Шухтіної Ірини Миколаївни «Роль дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз (експериментально-клінічне дослідження)» є завершеною науковою працею, в якій дано теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми, яке полягає в доведенні патогенної ролі дисбіозу в супутньому ураженні гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз та удосконаленні концепції обстеження таких хворих та вибору засобів антигелікобактерної терапії, що включає додаткове визначення стану гепатобіліарної системи та застосування пробіотичного препарату у схемі антигелікобактерної терапії. Дослідження виконано на достатній кількості клінічних та експериментальних спостережень та адекватному методичному рівні з використанням методик, які відповідають поставленим завданням і забезпечують достовірність отриманих результатів, обґрунтованість положень та висновків.

Робота відповідає всім вимогам п. 7 і 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктор наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1179 від 17 листопада 2021 р., які ставляться до докторських дисертацій, а її автор, Шухтіна Ірина Миколаївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук на спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри екстреної та симуляційної  
 медицини Тернопільського національного  
 медичного університету імені І.Я. Горбачевського  
 МОЗ України,  
 доктор медичних наук, професор

