

## ВІДГУК

на дисертацію ШУХТІНОЇ Ірини Миколаївни «Роль дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз (експериментально-клінічне дослідження)», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

**1. Актуальність теми.** Однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини залишається проблема дисбіозу. За своєю суттю дисбіоз є типовим патологічним процесом, який розгортається в шлунково-кишковому тракті внаслідок різноманітних порушень. До них в першу чергу відноситься інфекційна патологія, а саме, порушення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту різної мікробної етіології. Дисбіоз може виникати також в процесі фармакотерапії багатьох як шлунково-кишкових, так і інших захворювань.

Відомо, що при дисбіозі, який може бути викликаний різними інфекційними, токсичними чинниками та фармакологічними препаратами, виникають порушення мікробіому, які супроводжуються змінами функціонального стану печінки. Це пов'язано з тим, що при дисбіозі зростає потік токсичних речовин та патогенних мікробів через ворітну вену до печінки, що в свою чергу призводить до пошкодження гепатоцитів та зміни функцій органу. Можливо, що вторинно це підтримує розвиток або наявність дисбіозу, таким чином формуючи порочне коло.

Печінка відіграє особливу роль у функціонуванні шлунково-кишкового тракту. З одного боку, вона інтегрує роботу всього травного тракту, зв'язуючи його, або є містком між іншими органами і системами та обміном речовин, та їх функціональним станом. З іншого боку, різноманітні функції печінки сприяють тому, що вона сама безпосередньо стає об'єктом пошкодження при багатьох захворюваннях, в тому числі і при дисбіозі.

До одних із найпоширеніших хронічних інфекцій людини в сучасному суспільстві слід віднести гелікобактерну інфекцію. Гелікобактерна інфекція спостерігається в різних країнах у 50-80 % населення, причому хронічне

існування *H. pylori* на слизовій оболонці шлунка викликає цілу низку патологічних процесів в організмі. Це в першу чергу розвиток гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, а також розвиток онкозахворювань.

Вказана проблема стає ще більш актуальною, враховуючи те, що для лікування гелікобактеріозу використовуються схеми препаратів, до яких входять лікарські речовини, в першу чергу антибактеріальні препарати, що володіють вираженою дисбіотичною дією та сприяють розвитку дисбіозу.

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

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

## **3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.**

Чітка та змістовна мета і конкретні завдання дозволили виконати ґрунтовну роботу та отримати нові результати, які дали змогу обґрунтувати важливі наукові положення та зробити висновки, що мають наукову новизну, фундаментальне та практичне значення. Великий обсяг експериментально-клінічних досліджень дозволив автору сформулювати обґрунтовані висновки, що базуються на статистично достовірних результатах, наведених в таблицях та рисунках.

## **4. Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше встановлено наявність патології слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при діагностиці гелікобактеріозу – у вигляді перенесених в минулому виразок та рубцевої деформації цибулини дванадцятипалої кишки різного ступеня виразності у 10% пацієнтів. При цьому помірна рубцева деформація

спостерігається у 7% випадків, незначна – у 2%. Також були виявленні передракові зміни слизової оболонки шлунка (атрофія, дисплазія, товстокишечна метаплазія) в антральному відділі в 56,2% випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по великій кривизні – в 31,2% випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по малій кривизні – в 29,2% випадків.

Показано, що ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активними формами НР-інфекції виявляється за топографічними зонами таким чином: антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривизна – 52%, антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривизна – 50%, тіло шлунка, середня третина, велика кривизна – 56,2%, тіло шлунка, середня третина, мала кривизна – 52%.

Вперше було виявлено наявність внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції в слизовій оболонці шлунка в 58% випадків.

Вперше виявлено ознаки ураження гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз у вигляді потовщення стінки жовчного міхура – в 45,67% хворих, зміни структури підшлункової залози – в 46,46% пацієнтів, дифузні зміни паренхіми печінки – в 45,67% випадків та ознаки наявності конкрементів в жовчному міхурі – у 8,66%, хворих, що свідчить про залученість до запального процесу гепатобіліарної системи. Ці ознаки ураження гепатобіліарної системи поєднувалися з біохімічними змінами та клінічними проявами її порушень, а також шлунково-кишковою диспепсією.

Виявлено, що проведення антигелікобактерної терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз супроводжувалось зростанням ознак ураження гепатобіліарної системи, про що свідчать явища цитолізу та збільшення активності трансаміназ у крові, переважно підвищення активності аланінамінотрансферази в 9 разів ( $p < 0,05$ ). Слід відзначити посилення виразності шлунково-кишкової диспепсії за наявністю наступних клінічних симптомів: відчуття розпирання та важкості в правому підребер'ї, нудота, блювання, неприємний присмак гіркоти або металу в роті, метеоризм,

відчуття дискомфорту в області шлунка та кишечника, що є наслідком дисбіозу кишечника.

Вперше була відзначена різниця в ступені порушення функції гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз, які скаржаться на закрепи у порівнянні з хворими без порушень дефекації, що проявлялося підвищеною активністю аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та лужної фосфатази в крові.

Вперше показано, що проведення антигелікобактерної терапії призводить до додаткових біохімічних та структурних порушень з боку гепатобіліарної системи. Так, дослідження печінки у щурів після експериментального введення антибактеріальних препаратів, що використовуються при лікуванні хронічного гелікобактеріозу, виявило підвищення активності аланінтрансферази та лужної фосфатази, які призводять до розвитку дисбіозу.

Вперше експериментально встановлено, що використання пробіотиків (фітопрепаратів) зменшувало ступінь дисбіозу і значно покращувало показники функціонально-біохімічного стану печінки, які виникли на тлі антигелікобактерної терапії, що свідчить про їх гепатопротекторну дію.

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

**5. Теоретичне значення результатів дослідження.** Результати досліджень розширюють існуючі уявлення про патогенетичні механізми ураження печінки, при розвитку дисбіозу у хворих на хронічний гелікобактеріоз та їх поєднання. У роботі доведено, що більш виражена зміна досліджуваних показників обумовлена важкістю перебігу, локалізацією гелікобактерної інфекції у слизовій оболонці шлунка та ступенем дисбіозу, який розвивається на її тлі.

**6. Практичне значення результатів дослідження.** Результати дисертаційного дослідження вказують на вагому патогенетичну роль дисбіозу в розвитку гепатобіліарної патології у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Обґрунтована необхідність діагностики та корекції порушень гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Запропоновано та патогенетично обґрунтовано використання препаратів для лікування дисбіозу в комплексній антигелікобактерній терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Матеріали дисертації впроваджені в освітній процес та наукову роботу на кафедрах патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, Міжнародного європейського університету, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету, Харківського національного медичного університету.

**7. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень та висновків, сформульованих у дисертації.** Для реалізації поставленої мети і завдань дисертанткою проведені експерименти, в яких використано 110 білих щурів-самців лінії Вістар масою тіла 200-230 г віком 4-6 місяців. Дослідження проведені згідно біоетичних норм. В ході роботи було відтворено 5 експериментальних моделей, в яких був визначений стан печінки щурів при антигелікобактерній терапії, преднізолоновому імунодефіциті, метаболічному синдромі, впливі антидисбіотичних препаратів після антигелікобактерної терапії, та при корекції дисбіозу.

У крові визначали кількість лейкоцитів, лейкоцитарну формулу та розраховували лімфоцитарний індекс та показник імунодефіциту за співвідношенням лімфоцити/нейтрофіли.

У сироватці крові визначали рівень «печінкових» маркерів: активність ферментів аланінтрансферази та лужної фосфатази, рівень маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду та активність еластази, а також

активність двох захисних ферментів: лізоциму (показник неспецифічного імунітету) та антиоксидантного ферменту каталази.

У гомогенатах печінки визначали рівень біохімічних маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду, активність еластази та уреаз (показники мікробного обсіменіння), лізоциму (показник неспецифічного імунітету) бактеріологічним методом, антиоксидантного ферменту каталази та лужної фосфатази. За співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу по Левицькому, а за співвідношенням активності каталази та вмісту малонового діальдегіду розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс.

Отримані цифрові дані наведені дисертанткою у таблицях та графічно, що сприяло їх кращому сприйняттю, а зазначена вірогідність відмінностей між групами порівняння дозволила відслідкувати їх істинність.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН і побудована за традиційною схемою. Дисертація складається з анотації українською та англійською мовами, переліку публікацій автора, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», шести розділів результатів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів досліджень», висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 92 таблицями та 40 рисунками. У списку використаних джерел – 323 найменування (266 латиницею та 57 кирилицею).

У вступі (9 сторінок) дисертанткою лаконічно обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету, основні завдання, об'єкт та предмет дослідження, методи дослідження, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок, перелік наукових форумів, де оприлюднено матеріали дисертаційної роботи.

В огляді літератури (48 сторінок) наведено сучасні погляди на гелікобактерну інфекцію шлунково-кишкового тракту, особливо на патологію, яку вона викликає в організмі людини; патофізіологічні особливості та механізми взаємозв'язку дисбіозу, розвитку патології

гепатобіліарної системи та гелікобактерної інфекції у хворих. Розділ завершується резюме, в якому зазначені основні нез'ясовані питання, які лягли в основу дисертації.

У розділі «Матеріал і методи дослідження» (27 сторінок) містяться дані про піддослідних тварин, їх розподіл на групи, моделювання патологічних процесів, їх корекцію, а також методи лабораторних досліджень і статистичного аналізу.

Розділ 3 (36 сторінок) висвітлює особливості етіології та патогенезу хронічного гелікобактеріозу у хворих при порівняльній характеристиці достовірності різних методів виявлення гелікобактерної інфекції (стул-тест, методика ІФА, хелік-тест) при комплексному обстеженні.

Розділ 4 (38 сторінок) присвячений висвітленню особливостей етіології та патогенезу хронічного гелікобактеріозу у хворих з хронічними закрепамі при порівняльній характеристиці достовірності різних методів виявлення гелікобактерної інфекції (стул-тест, методика ІФА, хелік-тест) при комплексному обстеженні.

Розділ 5 (30 сторінки) висвітлює стан гепатобіліарної системи у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки при комплексному обстеженні пацієнтів з хронічним гелікобактеріозом.

Розділ 6 (24 сторінок) та розділ 7 (20 сторінка) – експериментальні та висвітлюють функціонально-біохімічний стан печінки у дослідних щурів при антигелікобактерній терапії, преднізолоновому імунодефіциті, метаболічному синдромі, впливі антидисбіотичних фітопрепаратів з гепатопротекторними властивостями після проведення антигелікобактерної терапії.

Розділ 8 (19 сторінок) присвячений висвітленню та обґрунтуванню використання антидисбіотичного фітопрепарату в комплексній антигелікобактерній терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Розділи власних досліджень завершуються досить детальними проміжними висновками, в яких узагальнені отримані результати.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка коротко наводить отримані результати, пояснює їх на основі наявних даних літератури, робить припущення та висновки. Розділ читається легко і свідчить про глибоке розуміння автором змісту отриманих результатів.

Висновки узагальнюють основні отримані результати й повністю відповідають сформульованим завданням дослідження.

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

За матеріалами дисертації опубліковано 44 наукові праці: 30 статей (20 – в журналах категорії Б, 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.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації.

**9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.** Дисертація І.М. Шухтіної за змістом та оформленням відповідає існуючим вимогам. Однак, в ході рецензування виникли деякі зауваження, які принципово не впливають на наукову цінність, теоретичне та практичне значення роботи.

1. В огляді літератури дисертантка занадто докладно описує сучасні погляди на причини виникнення та корекцію дисбіозу.

2. У розділах власних досліджень з метою полегшення сприйняття отриманих результатів доцільно було об'єднати таблиці фактичних даних і таблиці з показниками вірогідності відмінностей, або винести їх у додатки.

3. У роботі зустрічаються поодинокі технічні помилки, невдалі стилістичні вирази.

В порядку дискусії хотілося б запитати в дисертантки про таке:

1. Чи супроводжується ураження шлунка Н.рулогі розвитком запалення?
2. Розвитком яких порушень супроводжується запалення в стінці шлунка?



3. Які можливі механізми порушення функцій печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз під час проведення його лікування?

**10. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.** У дисертації І. М. Шухтіної сформульована та обґрунтована удосконалена концепція обстеження хворих на хронічний гелікобактеріоз та корекції антигелікобактерної терапії, що полягає в додатковому обстеженні гепатобіліарної системи та включенні пробіотичного препарату в схему антигелікобактерної терапії. Наведені результати досліджень свідчать про порушення гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріозі, показують роль дисбіозу у їх виникненні та патогенетично обґрунтовують доцільність та спосіб їх корекції.

**11. Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертація Шухтіної Ірини Миколаївни на тему: «Роль дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз (експериментально-клінічне дослідження)» є завершеною науковою працею, яка характеризується актуальністю, новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, має достатній ступінь обґрунтованості висновків та відповідає чинним вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р., а її автор, Шухтіна Ірина Миколаївна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент:**

проректор з науково-педагогічної роботи та питань розвитку,  
професор кафедри медичної біології та фізики,  
мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології  
Чорноморського національного університету  
імені Петра Могили МОН України,  
доктор медичних наук, професор

**Микола КЛИМЕНКО**

*Сіднес Микола Климентанович*

*засвідчую*

