

## ВІДГУК

на дисертацію ШУХТІНОЇ Ірини Миколаївни  
на тему: «Роль дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи  
у хворих на хронічний гелікобактеріоз  
(експериментально-клінічне дослідження)»,  
подану до спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01  
Одеського національного медичного університету МОЗ України  
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю  
14.03.04 – патологічна фізіологія

**1. Актуальність теми дисертаційної роботи.** Проблема дисбіозу є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. «Мікробіом людини» - програма, запущена Національним інститутом охорони здоров'я США в 2007 році довела, що хоча бактеріальний перепис населення і показав чималу схожість між людьми – кожна людина унікальна. На рівні мікроорганізмів ми відрізняємось один від одного куди сильніше, ніж на генетичному.

Дисбіоз є типовим, патологічним процесом, який розгортається в шлунково-кишковому тракті, внаслідок різноманітних порушень. Відомо, що до них впершу чергу відноситься інфекційна патологія шлунково-кишкового тракту різної етіології, але спектр цих причин досить широкий, включаючи і ті зміни мікробіому, які виникають в процесі фармакотерапії багатьох, як шлунково-кишкових, так і інших патологічних процесів.

Більшість симбіонтів у кишківнику знаходяться у динамічній рівновазі та здійснюють функції травлення, стримання розвитку інфекцій, імуностимулюючу, детоксикаційну дію, приймають участь в обміні речовин, водно-сольовому обміні, синтезі незамінних амінокислот, вітамінів та інших сполук, регуляції перистальтики та в цілому впливають на стан слизової оболонки кишечника. На теперішній час відомо, що існує 10 – 100 трильйонів мікробів; 300 – 1000 їх видів; 3 мільйона мікробних генів, а маса сукупності мікробів в організмі людини досягає 2 кг.

Між тим, особливу роль в шлунково-кишковому тракті відіграє печінка, поперше це орган, який завдяки своїй функції інтегрує роботу всього шлунково-кишкового тракту, пов'язуючи його, або являється містком між іншими органами



і системами та обміном речовин і його функціональним станом. З іншого боку, це такі різноманітні функції печінки, які сприяють тому, що цей орган стає об'єктом пошкодження при багатьох захворюваннях в тому числі і при дисбіозі.

Відомо, що це пов'язано з тим, що при розвитку дисбіозу потік токсичних речовин та патогенних мікробів, через воротну вену до печінки зростає, що в свою чергу викликає можливість пошкодження печінки, зміни її функції, а вторинно можливо підтримувати розвиток, наявність дисбіозу, таким чином формується патогенне коло.

До одних із найпоширеніших хронічних інфекцій людини в сучасному суспільстві слід віднести гелікобактерну інфекцію, при чому хронічне існування гелікобактер пілорі на слизовій оболонці шлунка викликає цілий ряд патологічних процесів в організмі, таких як розвиток гастриту, виразкової хвороби шлунка та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, а також розвиток онкозахворювань шлунково-кишковому тракту.

Таким чином, хронічна гелікобактерна інфекція може розглядатися як один з чинників, що сприяють розвитку дисбіозу, який проявляється в вигляді порушення стільця. З другого боку, функція шлунку досить тісно пов'язана з функціональним станом печінки, зворотними зв'язками і можна прогнозувати, що розвиток дисбіозу буде супроводжуватися змінами функціонального стану печінки, що пов'язано як з прямим впливом тих патогенних змін, які виникають на рівні шлунка так і вторинним кишковим дисбіозом.

Разом з тим, проблема стає ще більш актуальною, враховуючи те, що для лікування гелікобактеріозу використовується схеми препаратів до яких входять антибактеріальні препарати, які володіють вираженою дисбіотичною дією та сприяють розвитку дисбіозу

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

Дисертаційна робота І.М. Шухтіної 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). Дисертантка була співвиконавцем даної теми.

**3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.** Змістовна та чітка мета і конкретні завдання дозволили виконати змістовну роботу та отримати нові результати, які дозволили обґрунтувати нові важливі наукові положення, зробити висновки що мають фундаментальне та практичне значення. Експериментально-клінічні дослідження дозволили автору сформулювати обґрунтовані висновки, які логічно завершують роботу, що базуються на статистично достовірних результатах, які представлені в таблицях та рисунках, які повністю відображають обсяг і сутність проведених досліджень. А також мають важливе науково- теоретичне та практичне значення. Усі етапи дослідження виконано з дотриманням біоетичних норм і вимог (протокол № 20 від 07 лютого 2024 р.)

**4. Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі вперше встановлено наявність патології слизової оболонки шлунка при діагностиці гелікобактеріозу у вигляді рубцевої деформації цибулини дванадцятипалої кишки, перенесених в минулому виразок у 10 % пацієнтів, різного степеню вираженості: помірна рубцева деформація у 7 %, незначна рубцева деформація – у 2 % пацієнтів. А також були виявленні випадки передракових змін слизової оболонки шлунка (атрофія, дисплазія, товстокишечна метаплазія) в антральному відділі склав 56,2 % випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по великій кривизні 31,2 % випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по малій кривизні 29,2 % випадків.

Показано, що ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активними формами гелікобактерної інфекції виявляється за топографічними зонами: 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 58 % випадків наявності внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції в слизовій оболонці шлунка.

Автором наукової роботи вперше виявлені ознаки ураження гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз в вигляді: потовщення стінки жовчного міхура у 45,67 % хворих, зміни структури підшлункової залози у 46,46 % хворих, дифузні зміни паренхіми печінки у 45,67 % хворих та ознаки наявності конкрементів в жовчному міхурі у 8,66 %, хворих, що свідчить про залученість до запального процесу гепатобіліарної системи. Ці прояви ураження поєднувалися зі біохімічними змінами і проявами клінічних порушень гепатобіліарної системи, та шлунково-кишкової диспепсією.

Дисертантом вперше виявлено, що проведення антигелікобактерної терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз супроводжувалось зростанням ознак ураження гепатобіліарної системи, про що свідчать явища цитолізу, збільшення рівня трансаміназ в крові переважно на тлі підвищенням аланінтрансферази в 9 разів ( $p < 0,05$ ). Слід відмітити посилення вираженості шлунково-кишкової диспепсії за наявністю наступних клінічних симптомів: відчуттям розпирання, важкості в правому підребер'ї, нудота, блювота, неприємний присмак гіркоти або металу в роті, метеоризм, здуття, розлад шлунку, відчуття дискомфорту в області шлунка та кишечника, що є наслідком дисбіозу кишечника.

Вперше була відмічена 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 кількістю аланінтрансферази, аспартатамінотрансфераза та лужної фосфатази в крові.

Вперше показано, що проведення антигелікобактерної терапії призводить до додаткових порушень з боку біохімічних функцій та морфологічних структур гепатобіліарної системи. Так, дослідження печінки у щурів після експериментального введення антибактеріальних препаратів, що



використовуються при лікуванні хронічний гелікобактеріоз, виявило підвищення вмісту 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 автором 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 антигелікобактерної терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

**5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**  
Результати проведення низки 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, перебігом гелікобактерної інфекції на слизовій оболонці шлунка та ступенем дисбіозу, який розвивається на її тлі.

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.

Практична значущість одержаних результатів підтверджується впровадженням основних положень та висновків наукових досліджень І.М. Шухтіної у навчальний процес на кафедрі загальної та клінічної 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.

**6. Загальна характеристика роботи.** Дисертаційну роботу викладено на 352 сторінках комп'ютерного набору українською мовою та оформлена відповідно до вимог наказу МОН і побудована за традиційною схемою. Робота складається з анотації українською та англійською мовами, переліку публікацій автора, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», шести розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів досліджень», висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація ілюстрована 92 таблицями та 40 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 323 посилань.

*Вступ* (9 сторінок) дисертанткою лаконічно обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету, основні завдання, об'єкт і предмет дослідження, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів, особистий внесок здобувачки, перелік наукових форумів, де оприлюднено матеріали дисертаційної роботи.

*В огляді літератури* (48 сторінок) детально проаналізовано результати досліджень, в яких висвітлюється сучасні погляди на гелікобактерну інфекцію шлунково-кишкового тракту, особливо патологію, яку вона викликає в організмі людини. На основі проведеного аналізу сучасних даних дисертант обґрунтовує зв'язок між патофізіологічними особливостями та механізмами взаємозв'язку дисбіозу, розвитку патології гепатобіліарної системи та гелікобактерної інфекції у хворих. Розділ завершує резюме, в якому зазначені основні не з'ясовані питання, які лягли в основу дисертації.

У розділі «*Матеріал і методи дослідження*» (27 сторінок) описано дизайн проведеного дослідження, визначені етапи дисертаційної роботи, зазначені всі її складові частини, надана характеристика груп дослідження, а також методи біохімічних лабораторних досліджень і статистичного аналізу.



Результати *власних досліджень* викладено у 6 розділах, починаючи з третього. У *3-му розділі* представлені результати особливості етіології та патогенезу хронічного гелікобактеріозу у хворих на хронічний гелікобактеріоз при порівняльній характеристиці достовірності різних методів виявлення гелікобактерної інфекції (стул-тест, методика ІФА, хелік-тест) при комплексному обстеженні. Отримані результати займають 36 сторінок і наведені у 27 таблицях та 2 рисунках.

*4-й розділ* присвячений висвітленню результатів особливостей етіології та патогенезу хронічного гелікобактеріозу у хворих на хронічний гелікобактеріоз з хронічними закрепками при порівняльній характеристиці достовірності різних методів виявлення гелікобактерної інфекції (стул-тест, методика ІФА, хелік-тест) при комплексному обстеженні. Отримані результати займають 38 сторінок і наведені у 27 таблицях та 4 рисунках.

У *5-му розділі* на 30 сторінках описано стан та результати дослідження гепатобіліарної системи у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки при комплексному обстеженні хворих на хронічний гелікобактеріоз. Розділ ілюстрований 16-ма таблицями та 11-ма рисунками.

У *6-му (24 сторінок) та 7-му (20 сторінка) розділі* представлені результати експериментальних досліджень та висвітлюють функціонально-біохімічний стан печінки у дослідних щурів при антигелікобактерній терапії, преднізолоновому імунодефіциті та метаболічному синдромі, а також вплив антидисбіотичних фітопрепаратів з гепатопротекторними властивостями на стан печінки у щурів після проведення антигелікобактерної терапії. Розділ ілюстрований 17-ма таблицями та 9-ма рисунками.

*8-й, останній, розділ* (19 сторінок) власних досліджень присвячений висвітленню та обґрунтуванню використання антидисбіотичного фітопрепарату в комплексній антигелікобактерній терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Отримані результати займають 19 сторінок і наведені у 3-х таблицях та 13-и рисунках.



Отримані результати в цьому розділі, який, на мою думку, має важливе значення та перспективну клінічну цінність. Розділи власних досліджень завершуються досить детальними проміжними висновками, в яких узагальнені отримані результати.

У 9-му розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка коротко, чітко та послідовно 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.

Дисертація завершується 12-ма висновками, які грамотно сформульовані й логічно та аргументовано впливають із матеріалів дисертації, повністю відповідають поставленій меті та завданням дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел літератури складений згідно із встановленими вимогами.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Оригінальність тексту становить 91,64% (висновок комісії щодо запобігання академічного плагіату Одеського національного медичного університету, Протокол №17 від 18 січня 2024 року). Дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

**7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 44 наукових роботах: 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.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації.

**8. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження.** Дисертація І.М. Шухтіної за змістом і оформленням відповідає існуючим вимогам ДАК МОН України.



Як вагомий позитивний момент варто відзначити значну кількість і інформативність досліджуваних показників, а також їх різноспрямованість. Безумовно, позитивним моментом є значний об'єм проведеної автором роботи, спрямований на систематизацію та обґрунтування одержаних даних при аналізі результатів досліджень.

Зауваження, які виникли при аналізі дисертації, мають переважно редакційний та рекомендаційний характер, не ставлять під сумнів її результати й висновки і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи І.М. Шухтіної.

В розділі «Матеріали і методи» можливо було би скоротити поданий матеріал за рахунок спрощення інформації про хід визначення активності ферментів і методів дослідження гелікобактерної інфекції.

Складними вважаю таблиці 3.3, 3.4, 3.5, 4.3, 4.4 і 4.5. Мені здається, що викладені в них дані можна було би або представити у вигляді рисунків, або замість однієї перенавантаженої таблиці надати дві.

Є поодинокі стилістичні та граматичні помилки, проте, наведені зауваження є характерними для наукових робіт аналогічного характеру.

При рецензуванні дисертації виникли запитання дискусійного характеру:

1. Який провідний механізм ураження печінки при гелікобактеріозі?
2. Як впливають на печінку препарати які використовуються в схемі антигелікобактерної терапії?
3. Який механізм використаної Вами корекції дисбактеріоза?
4. Що свідчить про розвиток дисбіозу?

#### **9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.**

У дисертаційній роботі І. М. Шухтіної сформульована та обґрунтована, удосконалена концепція обстеження хворих на хронічний гелікобактеріоз та корекція антигелікобактерної терапії, що полягає в додатковому обстеженні гепатобіліарної системи та включення пробіотичного фітопрепарату в схему антигелікобактерної терапії. Наведені результати наших досліджень свідчать про порушення гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз і



показано роль дисбіозу у їх виникненні та патогенетично обґрунтована доцільність їх корекції.

Отримані результати також можуть бути включені до навчального процесу та використані для підвищення якості знань здобувачів вищої медичної освіти.

#### 10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертація ШУХТІНОЇ Ірини Миколаївни на тему: «Роль дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз (експериментально-клінічне дослідження)» що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, є завершеною науковою працею, яка характеризується актуальністю обраної теми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, володіє достатнім ступенем 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

Професор кафедри анестезіології,  
інтенсивної терапії та медицини  
невідкладних станів  
Міжнародного гуманітарного  
університету



*Олена ЛЕВЧЕНКО*



*Підпис засвідчує*

