

РЕЦЕНЗІЯ

завідувачки кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора **ПАШКОВСЬКОЇ Наталії Вікторівни** на дисертацію аспірантки кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету **БІЛООКОЇ Юлії Вячеславівни** на тему: «Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.036 Буковинського державного медичного університету МОЗ України, що утворена згідно з наказом ректора закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету №33/Д від 13.05.2022 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 9 від 28.04.2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності теми дисертаційної роботи

Останнім часом ожиріння в усьому світі за поширеністю набуло характеру пандемії. За даними ВООЗ сьогодні кількість людей, які страждають на ожиріння в світі становить 2,3 млрд., тобто близько 30 % від загальної кількості населення (в Україні — 25%, у США — 42 %). Ця ситуація є наслідком гіподинамічного способу життя через урбанізацію та технологічний прогрес, надмірне споживання калорій і зростання тривалості життя жителів нашої планети.

Зазначена проблема ще більше загострилася через пандемію COVID-19 внаслідок вимушеної ізоляції, значного зростання числа замовлень населенням їжі з високим вмістом нерафінованих вуглеводів, трансжирів та солі з фаст-фудів тощо. У ВООЗ побоюються, що слідом за пандемією COVID-19 світ зіткнеться з пандемією ожиріння, яке може призвести до тяжких наслідків при інфекційних захворюваннях, різко збільшує ризик розвитку серцево-судинних

захворювань, раку і діабету, захворювань ШКТ тощо. Щороку внаслідок надмірної ваги або ожиріння вмирає понад 3 мільйони людей, причому останніми роками відмічається зростання смертності через пандемію COVID-19: Як показали результати досліджень, шанси потрапити у відділення інтенсивної терапії у пацієнтів з коронавірусною хворобою за наявності ожиріння катастрофічно зростають (R. Dana et al., 2021).

Функціональні шлунково-кишкові розлади є одними з найбільш частих коморбідних станів у пацієнтів з ожирінням, які вражають до 20% населення (C.J. Black et al., 2020). Незважаючи на поширеність, їх патофізіологія погано вивчена і, ймовірно, багатофакторна, включаючи генетичну схильність, дієтичні фактори, дисбіоз кишечника, імунну активацію, зміну проникності кишечника та порушення регуляції вісі кишечник-мозок, у тому числі на фоні стресових ситуацій. Стрес є однією з найбільш важливих причини розвитку синдрому подразненого кишечника (B. Ohlsson, 2022), тому очікується значне зростання поширеності цього захворювання через війну в Україні

Також відомо, що SARS-CoV-2 як безпосередньо вражає шлунково-кишковий тракт, так і опосередковано, внаслідок негативного впливу медикаментозної терапії (S, Yamada et al., 2022).

Актуальність обраної дисертантом теми зумовлена, з одного боку, недостатньою кількістю досліджень з цієї проблеми, з іншого - неоднозначністю їх тлумачення, а також необхідністю встановлення клінічно-патогенетичних особливостей перебігу та створення персоніфікованого підходу до ведення пацієнтів із синдромом подразненого кишечника на тлі ожиріння.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація Білоокої Ю.В. виконана на високому науковому рівні. Здійснено цілісний огляд сучасних літературних джерел за тематикою роботи, чітко сформовані мета та завдання роботи, розроблена методологія, що включає комплекс сучасних методів дослідження, проведено експеримент з

урахуванням етичних та законодавчих вимог при виконанні наукових робіт за участю людини та коректний аналіз отриманих результатів.

Дисертаційна робота написана відповідно до сучасних вимог щодо оформлення дисертацій, які затверджених Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44.

Текст дисертації викладено українською мовою на 201 сторінках, ілюстрована 15 таблицями і 55 рисунками, складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Обсяг основного тексту дисертації – 143 сторінки. Список використаних літературних джерел, що містить 331 наукових праць (173 іноземних).

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць: 5 статей (1 - одноосібна) у фахових наукових виданнях України; 1 стаття - в іноземному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 1 – в іноземному періодичному виданні, 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій. Публікації повністю віддзеркалюють викладені в дисертації результати дослідження. Науковий рівень даної дисертаційної роботи та підтверджуючих її публікацій відповідає критеріям ступеня доктора філософії.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в доповненні наукових даних щодо клінічних особливостей СПК, поєданого з ожирінням. Автором

вперше встановлено, що у хворих з СПК із переважанням діареї на тлі ожиріння спостерігається виражений системний запальний процес, що підтверджується високим вмістом сироваткового С-реактивного білка, фібриногену, прозапальних цитокінів (ФНП α та ТФР β_1), зниження вмісту ІЛ-10, дисбаланс прооксидантної та антиоксидантної систем крові (зростання вмісту 8-ізопростану та церулоплазміну). Також у цієї категорії пацієнтів вперше встановлено наукові дані щодо вираженого дисбалансу адипоцитокінів із високим вмістом лептину та резистину при низькому рівні адипонектину в сироватці крові, що супроводжується вираженою ендотеліальною дисфункцією (високий рівень ендотеліну-1, кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, загального NO та молекули міжклітинної адгезії ICAM-1). При цьому відбувається гальмування фібринолітичної активності сечі та проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Принципово новим є те, що вперше встановлена асоціація поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням. При цьому при TT генотипі за переважання діареї відмічається більший ступінь запалення, оксидативного стресу та ендотоксикозу.

Доповнено наукові дані, що додаткове призначення пробіотика «Альфлорекс» хворим на СПК призводить до покращання стану кишкової мікробіоти (ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *V.Bifidum*, *V.Lactis*), зниження рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, інтоксикаційного синдрому, пероксидного окиснення ліпідів, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновленням функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію. При цьому диференційоване призначення обраного пробіотика та месалазіна у комплексній терапії хворих з СПК на тлі ожиріння із урахуванням поліморфного варіанта гена CD 14 (C-159T) та фенотипу захворювання за запропонованою автором схемою сприяє покращенню клінічної симптоматики СПК, а також якості життя пацієнтів.

Всі результати власних досліджень були достатньо широко висвітлені у публікаціях в рецензованих журналах високого рівня та були представлені на українських і міжнародних науково-практичних конференціях та конгресах.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Сформульовані у дисертації положення та висновки достатньою мірою обґрунтовані, базуються на ретельно статистично опрацьованому фактичному матеріалі, наведеному в роботі. Достовірність та обґрунтованість основних положень роботи зумовлена правильно обраними методичними підходами, достатньою кількістю обстежених хворих (всього обстежено 145 пацієнтів гастроентерологічного профілю, діагноз СПК був підтверджений у 97 хворих, групу порівняння склали 10 осіб із ожирінням, контрольну - 21 практично здорова особа), використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи, а також захищено аналітичними методами параметричної і непараметричної статистики.

Наявний у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних.

Здобувачем застосовано сучасні статистичні методи опрацювання даних, включаючи як параметричні, так і непараметричні, що дало підстави оцінити отримані результати досліджень із позицій доказової медицини, а їх аналіз та сформульовані наукові положення – як достовірні, чітко сформульовані і цілком аргументовані.

Зазначене вище свідчить, що отримані результати, наукові положення та висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими та вірогідними.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертантка на високому рівні провела детальний аналіз сучасних

наукових джерел, на основі якого чітко та лаконічно сформулювала мету та завдання дослідження, для вирішення яких було обстежено достатню кількість пацієнтів, обрано сучасні методи клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень з наступним проведенням статистичної обробки отриманої інформації. Результати дослідження ретельно опрацьовані та відображають основну сутність наукового дослідження, яка стисло висвітлена у висновках та практичних рекомендаціях.

Отже, варто відмітити, високий науковий рівень виконання дисертаційної роботи та вільне володіння авторкою методологією наукової діяльності.

6. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження.

Теоретичне узагальнення отриманих дисертантом нових наукових даних щодо клінічно-патогенетичних аспектів СПК, поєднаного із ожирінням дозволило підвищити ефективність лікування пацієнтів із зазначеною коморбідністю шляхом диференційованого застосування «Альфлорексу» та месалазину з урахуванням генетичного поліморфізму.

Запропоновано персоніфікований підхід для ведення пацієнтів з СПК на тлі ожиріння. Для прогнозування розвитку СПК у хворих з ожирінням та персоніфікованого призначення пробіотика «Альфлорекс» та месалазину доведена доцільність визначення генотипу поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена. Хворим з СПК із супутнім ожирінням за переважання діареї за наявності Т алеля поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена рекомендовано до комплексної терапії додати пробіотик «Альфлорекс». У разі переважання закрепи у хворих з СПК, поєднаного з ожирінням за СТ та ТТ генотипу рекомендовано додати до комплексної терапії обраний пробіотик та месалазин.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження значно розширюють сучасні уявлення про клінічно-патогенетичні особливості коморбідного перебігу та нові можливості підвищення ефективності терапії СПК, поєднаного з

ожирінням. Отримані наукові дані можуть бути використані в навчальному процесі для підготовки майбутніх лікарів та у практичній діяльності лікарів-терапевтів, гастроентерологів та сімейних лікарів.

Матеріали дослідження впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України (ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», КНП «Сторожинецька багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування», КНП «Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування», КНП «БЦРЛ» Слобідсько-Кульчієвецької сільської ради Кам'янець-Подільського району Хмельницької області), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості діагностики та лікування синдрому подразненого кишечника, поєданого із ожирінням. Основні положення дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Внаслідок перевірки матеріалів дисертації Білоокої Ю.В. можна стверджувати, що у ній відсутні ознаки академічного плагіату, не виявлено маніпуляцій із алфавітом, пробілами чи прихованим текстом. Рукопис дисертації було перевірено на наявність можливих порушень правил академічної доброчесності за допомогою програмного забезпечення "AntiPlagiarism": оригінальність тексту дисертаційної роботи склала 95%. Наявні співпадіння відповідають власним публікаціям, загальноживаним термінам і фразам, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерала.

Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта, текст дисертації є оригінальним.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам
Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44
«ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування
рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової
установи про присудження ступеня доктора філософії»**

Дисертаційна робота Білоокої Ю.В. «Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування», що подана на захист до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 76.600.036 на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, що містить новітні наукові положення, обґрунтовані отриманими результатами, які розв'язують важливу наукову задачу медицини – встановлення закономірностей коморбідного перебігу синдрому подразненого кишечника та ожиріння та оптимізація їх лікування.

Робота представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії оформлена відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». За сучасними науково-методичним рівнем, актуальністю та науково-практичним значенням дисертаційне дослідження відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року №44 «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а Білоока Юлія Вячеславівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент,
завідувачка кафедри клінічної імунології,
алергології та ендокринології
Буковинського державного
медичного університету,

15.06.2022р.

доктор медичних наук *Наталія Пашковська*

Наталія ПАШКОВСЬКА

Підпис

Пашковська

Начальник відділу кадрів

Буковинського державного медичного університету



Dr. h.c. Francesca Scovazzi