

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, професора

Бичкова Миколи Анатолійовича,

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри внутрішньої медицини

Буковинського державного медичного університету

Білоокої Юлії Вячеславівни

«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, створену 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»

Ступінь актуальності обраної теми.

Пандемія ожиріння і зростання захворюваності на функціональні розлади травного каналу на сьогодні є одними з основних проблем сучасної медицини.

Ожиріння належить до найпоширеніших метаболічних захворювань у світі, що зростає зі швидкістю епідемії. Кількість людей з надлишковою вагою збільшується щороку, а це веде до погіршення якості їх життя. Малорухливий спосіб життя та неправильний раціон сприяють збільшенню кількості людей з ожирінням.

У світі приблизно 640 мільйонів чоловіків та жінок мають надмірну вагу, із них 266 мільйонів – це чоловіки та 375 мільйонів – жінки. В Україні на

ожиріння страждає 22,1% населення. До прикладу, у Великобританії цей показник становить 28,4% для жінок та 26,2% для чоловіків, і є найгіршим у Європі. Загалом показник ожиріння у країнах Західної Європи коливається від 20 до 24%. До 2025 р. прогнозують збільшення кількості людей з ожирінням практично вдвічі.

Ожиріння – це хронічне захворювання, що розвивається внаслідок порушення обміну речовин і харчової поведінки, має рецидивний характер і характеризується накопиченням жирової тканини в організмі. Ставлення самого пацієнта до надлишкової маси свого тіла часто несерйозне, проблема сприймається як естетична. Натомість це – реальна загроза здоров'ю. Старіння населення, ожиріння та малорухливий спосіб життя кидає серйозний виклик здоров'ю суспільства та лікарям.

Синдром подразненого кишечника (СПК) входить до числа найпоширеніших функціональних захворювань органів травлення. За даними світової статистики, приблизно 40-70% пацієнтів звертаються до гастроентеролога з приводу СПК, імовірно 20% населення земної кулі мають відповідну симптоматику. Є докази, що цей синдром справляє відчутний негативний вплив на якість життя та соціальну функцію багатьох пацієнтів. Власне наявність ожиріння суттєво впливає на моторну й секреторну функцію кишківника, втім цей вплив не є специфічним й потребує детального аналізу всіх чинників ризику.

Беручи до уваги викладене, дисертаційна робота Білоокої Юлії Вячеславівни «Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування» є своєчасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення важливої задачі сучасної гастроентерології – підвищення ефективності фармакологічного лікування пацієнтів із поєднанням СПК та ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи (НДР) кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (номер держреєстрації 0117U002353). Автор – виконавець фрагмента НДР.

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

Новизна результатів роботи полягає в тому, що вперше встановлено асоціацію поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена з ризиком розвитку СПК у хворих із ожирінням. При ТТ генотипі за переважання діареї характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів (ФНПа), нижчий рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-10), підвищений вміст С-реактивного білка, більш виражені зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові (вищий рівень 8-ізопростану та церулоплазміну), більша активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу (вищий вміст середніх молекул). Доведено, що використання у комплексній терапії пробіотика «Альфлорекс» та месалазину у хворих на СПК із супутнім ожирінням за переважання діареї при наявності у хворих Т-алеля за поліморфним варіантом гена CD 14 (C-159T) призводить до нормалізації вмісту ІЛ-10, ТФРβ1 та середніх молекул при зниженні рівня фактора некрозу пухлин-α, С-реактивного білка, 8-ізопростану, церулоплазміну та кальпротектину. При СПК, поєднаному з ожирінням, за переважання закріпив додавання до стандартної терапії пробіотика та месалазину значно підвищує ефективність терапії у хворих із генотипами СТ та ТТ. Усі перелічені відкриття були в повній мірі викладені в опублікованих

працях. Усі отримані результати були успішно опубліковані у вигляді статей в наукових виданнях України та за її межами.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження мають важливе практичне і теоретичне значення, адже доповнюють наукові знання про особливості перебігу поєднання СПК й ожиріння. Дисертантом запропоновано визначення генотипу поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена для прогнозування розвитку СПК у хворих з ожирінням та персоніфікованого призначення пробіотика «Альфлорекс» та месалазину. Хворим на СПК із супутнім ожирінням за переваги діареї за наявності T-алеля поліморфного варіанта CD14 (C-159T) гена рекомендовано до комплексної терапії додати пробіотик «Альфлорекс» в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води, та месалазин в дозі 1,5 г за добу тривалістю чотири тижні. У разі переважання закрепи у хворих на синдром подразненого кишечника, поєднаний з ожирінням, за СТ та ТТ генотипу рекомендовано додати до комплексної терапії пробіотик «Альфлорекс» в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи склянкою води, та месалазин в дозі 1,0 г на добу тривалістю чотири тижні.

Наукові розробки впроваджено 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, поєднаного із ожирінням.

Матеріали дисертаційного дослідження використовуються у лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинського державного медичного університету.

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

Результати наукового дослідження, сформульовані наукові положення, висновки та рекомендації ґрунтуються на значному об'ємі клінічної роботи – обстежено 145 хворих гастроентерологічного профілю, які зверталися на консультацію та лікування у профільне відділення стаціонару, групу порівняння склали 10 осіб із ожирінням (7 жінок та 3 чоловіків віком від 25 до 44 років). Контрольна група включала 21 практично здорову особу (14 жінок та 7 чоловіків віком від 22 до 44 років). Із отриманими даними дисертанткою було самостійно виконано належний математично-статистичний аналіз із використанням сучасного програмного забезпечення. Результати дослідження були порівняні та співставлені із літературними даними як вітчизняних дослідників, так і закордонних колег.

Дисертантка грамотно та змістовно оформила основні положення дисертаційної роботи та отримані результати, відобразила їх у висновках та сформулювала практичні рекомендації, які є достовірними та науково обґрунтованими.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Білоокої Юлії Вячеславівни виконана на високому науковому рівні. Дисертанткою було здійснено фундаментальний огляд наявних літературних джерел в Україні і в міжнародних наукових виданнях, розроблено методологію дослідження та проведено велику кількість клінічних спостережень. Результати дослідження були належним чином порівняні із

існуючими даними. Чітко сформовані висновки та практичні рекомендації.

Усі опубліковані праці за результатами даного наукового дослідження є сучасними науковими роботами, що підготовлені на високому рівні та опубліковані у провідних спеціалізованих медичних виданнях Європи та України. Результати дисертаційного дослідження Білоокої Ю.В. опубліковано у 14 наукових роботах, серед них: 7 статей, які відповідають вимогам 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; серед них: 5 статей (1 – одноосібна) - у фахових наукових виданнях України; 1 стаття – в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 1 стаття – в іноземному періодичному виданні. За темою дисертації опубліковано 7 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій.

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

Оцінюючи виконання поставленого перед науковою роботою завдання, слід зазначити, що здобувачкою було належним чином обрано методологію дослідження, здійснено обстеження достатньої кількості пацієнтів, проведено огляд наукової літератури та сформульовано висновки. Діагноз синдрому подразненого кишечника виставляли на основі Римських критеріїв IV та клінічних рекомендацій Української гастроентерологічної асоціації по веденню хворих на СПК.

Для підтвердження або встановлювання діагнозу ожиріння використовували рекомендації AACE/ACE Guidelines, Obesity Guidelines, а також рекомендації «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги

серцево-судинних захворювань», №564 від 13.06.2016 року.

Згідно зазначених завдань дослідження аспіранткою виконувалися наступні процедури: збір анамнезу захворювання та життя хворих; усім обстеженим особам проводили оцінку антропометричних даних: росту, маси тіла, окружності талії та стегон. Авторка виконувала біоімпедансне дослідження для оцінки складу різних тканин тіла. Ко програма була визначена у всіх пацієнтів із СПК. Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи "innuPREP Blood DNA Mini Kit" (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів.

Дані заходи були проведені на високому науковому рівні, що свідчить про вільне володіння дисертанткою методології наукової діяльності, адже усі методи дослідження вона виконувала самостійно, а результати роботи були опубліковані у провідних виданнях та пройшли відповідне рецензування.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 201 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 15 таблицями і 55 рисунками. Включає анотації (українською та англійською мовами), список опублікованих праць автора, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, додатки. Обсяг основного тексту дисертації – 143 сторінки. Перелік використаної літератури містить 331 найменування (158 кирилицею та 173 латиницею), представлений широким діапазоном наукових праць вітчизняних та закордонних авторів.

Дисертаційна робота написана автором із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень.

У **вступі** дисертант доводить актуальність теми, завдання роботи та її

зв'язок з науковими програмами, визначені конкретні задачі дослідження, дана характеристика об'єкту та предмету дослідження. Автор аргументовано обґрунтовує актуальність та перспективність подальших досліджень проблеми поєднання ожиріння та СПК.

У розділі **«Матеріали та методи дослідження»** детально наведено клінічні характеристики обстежених хворих на СПК, застосованих методів дослідження, а також, подані детальні критерії включення та виключення з дослідження. Авторка детально описує нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснювалась верифікація діагнозів та застосовувались методи обстеження. Засвідчена відповідність дослідження нормам біоетики та вимогам належної клінічної практики. Методологія дослідження, яку обрала дисертантка, та вільне володіння усіма методами дослідження дозволяють об'єктивно та комплексно підійти до вирішення завдань дисертаційного дослідження. Застосовані методи статистичної обробки даних є коректними та забезпечили високу достовірність отриманих результатів.

Основні результати роботи, проведеної дисертантом, знайшли своє відображення у розділах 3, 4, 5 та 6. Саме у розділах власних досліджень аспірант характеризує клінічні особливості пацієнтів, зміни клінічних та функціональних показників у хворих, а також проводить детальну оцінку результатів анкетування та інструментального обстеження.

У розділі 3 **«Особливості клінічного перебігу синдрому подразненого кишечника, поєданого з ожирінням»** авторка проводить оцінку тяжкості симптомів та якості життя пацієнтів за допомогою спеціалізованих опитувальників IBS-SSI, IBS-QoL, BEST та GSRS у хворих на СПК із супутнім ожирінням залежно від клінічного синдрому. Також встановлює сумарну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність сечі та стандартизовану за швидкістю клубочкової фільтрації проксимальну реабсорбцію іонів натрію у хворих з СПК із закрепом та діареєю.

У розділі 4 **«Асоціація поліморфізму гена CD14 (C-159T) та синдрому подразненого кишечника із ожирінням»** дисертантка досліджує асоціацію поліморфного варіанта C-159T гена CD14 у хворих на СПК та ожиріння залежно від переважання у клінічному перебігу діареї чи закрепів та аналізує взаємозв'язок між генотипами гену CD14 (C-159T) та деякими показниками крові. Автором констатовано, що при ТТ генотипі за переважання діареї характерними є вищий вміст прозапальних цитокінів (ФНПа), нижчий рівень протизапальних цитокінів (ІЛ-10), підвищений вміст С-реактивного білка, більш виражені зміни прооксидантної та антиоксидантної систем крові, більша активність локального запалення (збільшення вмісту кальпротектину) та вираженість ендотоксикозу (вищий вміст середніх молекул).

У розділі 5 **«Ефективність застосування препарату «Альфлорекс» у хворих на синдром подразненого кишечника залежно від клінічного синдрому»** авторка з'ясовує захисний вплив препарату «Альфлорекс» на стан проксимального відділу нефрону нирок, вміст прозапальних цитокінів плазми крові, популяційні рівні анаеробної мікрофлори товстої кишки та загального стану хворих за шкалою Лайкерта за СПК із закрепом та діареєю. Досліджені популяційні рівні анаеробної мікрофлори. Дисертанткою показано, що призначення препарату «Альфлорекс» хворим на СПК призводить до ліквідації дисбактеріозу, зниженням рівня інтоксикації, вмісту прозапальних цитокінів та молекулярних продуктів перекисного окиснення ліпідів в плазмі крові та відновленням функціонального стану нирок.

У розділі 6 **«Персоніфіковане лікування хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння»** авторка, враховуючи отримані дані щодо асоціації поліморфного варіанта C-159T гена CD14 з розвитком та тяжкістю перебігу СПК, поєднаного із ожирінням, оцінює ефективність використання у комплексній терапії пробіотика «Альфлорекс» та месалазину у зазначених хворих із СТ та ТТ генотипами за поліморфним варіантом C-159T

гена CD14. Розділ написано чітко, наглядний матеріал представлений у повному обсязі, достатньо ілюстрований таблицями та рисунками.

Важливо відмітити, що кожен з розділів власних досліджень закінчується формуванням заключень, які додатково підкреслюють важливість отриманих результатів.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих даних» детально об'єднано і систематизовано отримані результати дисертаційної роботи, проведений їх порівняльний аналіз, зроблені конкретизуючі висновки та практичні рекомендації

Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на фактичному матеріалі дисертації та статистичній вірогідності отриманих результатів, повністю відповідають завданням дослідження та свідчать про досягнення поставленої мети. Дисертаційне дослідження містить дані, що складають новизну в теоретичному і практичному відношеннях.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Наукова робота виконана якісно, викладення матеріалу логічне та послідовне. У процесі ознайомлення з дисертацією виявлені незначні стилістичні та орфографічні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукової вагомості та практичної значущості даного дисертаційного дослідження. Зауважень принципового характеру до змісту та оформлення немає.

У якості дискусії дисертанту запропоновано відповісти на наступні запитання:

- Як змінювався стан ендотелію та рівень адипокінів у хворих на синдром подразненого кишечника та ожиріння?

- Чим обумовлена позитивна дія препарату Альфлорекс?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки дисертації Білоокої Юлії Вячеславівни «Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування» за допомогою програми «Antiplagiarism» встановлено, що текст є оригінальним. Ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних не виявлено. Усі цитати мають посилання на відповідне джерело, коректно позначені та належним чином відображені у списку використаної літератури.

Під час розгляду наукових публікацій дисертанта ознак порушень академічної доброчесності не виявлено.

ВИСНОВОК

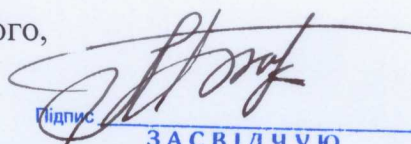
Дисертація Білоокої Юлії Вячеславівни «Синдром подразненого кишечника та ожиріння: особливості коморбідного перебігу та оптимізація лікування», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науково-дослідною працею, яка містить нові наукові положення. Викладені положення розв'язують актуальну задачу сучасної медицини – підвищення якості діагностики та лікування синдрому подразненого кишечника, поєднаного із ожирінням з урахуванням поліморфного варіанта С-159Т гена CD14.

За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Білоокої Юлії Вячеславівни у повній мірі відповідає вимогам «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 №44 від 12 січня 2022 р. та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

професор кафедри терапії №1, медичної
діагностики та гематології і трансфузіології
ФПДО Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
д.мед.н., професор


Підпис

Бичков М.А.



17.06.2022р