

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента**

**доктора медичних наук, професора,**

**завідувачки кафедри внутрішньої медицини № 1**

**Харківського національного медичного університету**

**Міністерства охорони здоров'я України**

**Железнякової Наталі Мерабівни**

на дисертаційну роботу Гладких Федора Володимировича

на тему: «Застосування кріоекстракту плаценти для корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (експериментальне дослідження)»,

подану до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 64.242.005

при Інституті проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук

України на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 – Медицина»

### ***1. Ступінь актуальності обраної теми дисертаційного дослідження.***

Ятрогенні ушкодження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є однією з важливих проблем сучасної гастроентерології. Відомо, що токсичною дією на різні відділи ШКТ володіють нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), антибіотики тетрациклінового ряду, препарати заліза, теофілін, антихолінергічні засоби та ін. Оскільки НПЗЗ належать до числа найуживаніших препаратів в усьому світі то проблема їх ульцерогенного впливу на ШКТ посідає особливе місце у лікарській практиці спеціалістів різного профілю – гастроентерологів, ревматологів, травматологів, онкологів та ін. Саме тому дисертаційна робота Гладких Ф. В. є актуальною, а її результати, без сумніву, будуть затребувані серед спеціалістів суміжних галузей.

Гладких Ф. В. запропоновано новий підхід до корекції токсичного впливу широко застосовуваних НПЗЗ, зокрема диклофенаку натрію та ацетилсаліцилової кислоти, на проксимальні та дистальні відділи ШКТ. Особливу увагу привертає, що запропонований автором підхід дозволяє

підвищити стійкість слизової оболонки до ушкоджуючої дії НПЗЗ не тільки у шлунку, а і в тонкій та товстій кишці. Це має особливу цінність, оскільки проблема тонкокишкових НПЗЗ-асоційованих кровотеч полягає у складності точної верифікації рівня ураження та проведенні адекватної локальної гемостатичної терапії. Отримані дані дали можливість зробити висновки щодо виразної противиразкової дії КЕП при НПЗЗ-індукованому ураженні ШКТ, а комбіноване застосуванні вказаних препаратів супроводжується потенціюванням ефекту.

Беручи до уваги вищенаведене, тема дисертаційної роботи Гладких Ф. В. «Застосування кріоекстракту плаценти для корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (експериментальне дослідження)» актуальна, а проведене дослідження є важливим з теоретичної та практичної точок зору.

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

Дисертаційна робота Гладких Ф. В. виконана в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049, термін виконання: 2017–2021 рр., керівник – виконувач обов'язків завідувача відділу експериментальної кріомедицини, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

## ***3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.***

Дисертаційна робота Гладких Ф. В. представлена як закінчене наукове дослідження, присвячене проблемі корекції токсичної дії НПЗЗ на шлунково-кишковий тракт шляхом застосування КЕП. Робота виконана на високому науковому і методичному рівні. Наукові положення, висновки та практичні

рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є обґрунтованими, логічно витікають зі змісту та мають високу наукову й практичну цінність.

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

Дисертантом вперше встановлено противиразкову активність КЕП при НПЗЗ-індукованому ушкодженні ШКТ та досліджено механізми антиульцерогенної дії КЕП за умов різних режимів введення у інтактних тварин та на тлі ад'ювантного артрити у щурів. Сформовано уявлення про вплив КЕП на функціональний стан ШКТ, НПЗЗ-індукований апоптоз епітеліоцитів слизової оболонки шлунка, а також вплив на антипроліферативну дію НПЗЗ на шлунковий епітелій. Крім того, отримано наукові дані щодо модифікації протизапальної та анальгетичної активності НПЗЗ під впливом КЕП при їх комбінованому застосуванні. Вивчено механізми протизапальної активності КЕП та НПЗЗ при їх комбінованому застосуванні, а саме встановлено підвищення протизапального ефекту за рахунок інгібування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти.

#### ***5. Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях та апробація результатів дисертації.***

За темою дисертації опубліковано 33 наукові праці, у тому числі 10 статей, з яких 3 – у рецензованих фахових періодичних виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз Scopus та/або Web of Science Core Collection, 7 статей – у рецензованих фахових періодичних виданнях України, 1 стаття у закордонному збірнику конференції та 23 тези. Одноосібно опубліковано 4 статті.

Публікації здобувача за результатами дисертаційного дослідження відповідають вимогам п. 11 «Тимчасового порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами, внесеними

відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 979 від 21 жовтня 2020 року та № 608 від 09 червня 2021 року).

Основні результати дисертаційної роботи висвітлені на 26 вітчизняних та закордонних науково-практичних заходах, з яких 10 – у формі усних доповідей.

#### **6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності та відповідності встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота викладена на 279 сторінках і за змістом та структурою повністю відповідає вимогам, передбаченим пунктами 10 та 11 «Тимчасового порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 979 від 21 жовтня 2020 року та № 608 від 09 червня 2021 року) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Основні положення дисертаційної роботи Гладких Ф. В. відображені в анотації в достатньому обсязі. Дисертаційна робота відповідає спеціальності «222 – Медицина».

У **вступі** дисертаційної роботи автор обґрунтовує актуальність проблеми в цілому та окреслює наявні на сьогоднішній день невирішені питання, формулює мету і завдання дослідження, висвітлює наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів.

**Розділі 1** (*Нестероїдні протизапальні засоби в практичній медицині: лікувальні властивості та небажані ефекти (огляд літератури)*) написаний змістовно, використано достатній об'єм вітчизняних та закордонних джерел. Автором представлені актуальні дані щодо значущості НПЗЗ в сучасній клінічній та амбулаторній медицині, наведені вичерпні відомості про епідеміологію провідних побічних ефектів препаратів зазначеної групи, а саме – ульцерогенність, гепатотоксичність, нефротоксичність, кардіотоксичність та ін. Автором чітко й лаконічно обґрунтовано доцільність вивчення саме КЕП в якості засобу, який потенційно може підвищувати стійкість слизової оболонки

шлунка та кишківника до агресивної дії НПЗЗ. Дисертантом сформульовано мету та б завдань.

*Зауважень до розділу немає.*

**Розділ 2** (*Матеріали та методи дослідження*) представляє чіткий і зрозумілий виклад всіх методичних підходів та детальний опис використаних матеріалів дослідження. Автором приділено значну увагу характеристиці використаних в роботі лікарських засобів (диклофенак натрію, індометацин, ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен, мелоксикам, КЕП, езомепразол), детально висвітлено методiku підбору доз препаратів та їх розрахунків із використанням коефіцієнту видової витривалості, що дозволить в перспективі провести екстраполяцію отриманих дисертантом результатів для проведення клінічних досліджень. Розділ добре структурований, використані в роботі моделі є адекватними та загальноприйнятими. Кількість використаних в роботі тварин (546 лабораторних щурів та 70 мишей) відповідає поставленій меті та завданням роботи. Дисертантом дотримано усіх сучасних біоетичних вимог до проведення експериментальних досліджень із використанням піддослідних тварин. Програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з Протоколу № 2 від 11 березня 2020 р.; витяг з Протоколу № 4 від 16 вересня 2021 р.).

*Зауважень до розділу немає.*

**Розділ 3** (*Характеристика противиразкової дії кріоконсервованого екстракту плаценти при НПЗЗ-індукованому ушкодженні шлунково-кишкового тракту у щурів*) є провідним та найбільшим (43 сторінки) структурним елементом дисертаційної роботи. Дисертантом наведено характеристика впливу КЕП на перебіг експериментального ульцерогенезу за різних режимів його застосування (профілактичний, лікувально-профілактичний та лікувальний).

Проведене дослідження показало, що на тлі профілактичного введення противиразкова дія КЕП становила 69,1% при гострій індометацин-індукованій гастропатії; 92,1% при диклофенак натрій-індукованій гастропатії, 100% при

мелоксикам-індукованій та 72,8% і 70,6% при субхронічних гастропатіях, індукованих ібупрофеном та ацетилсаліцилової кислотою відповідно.

Крім того автором вивчено вплив КЕП на функціональний стан ШКТ (секреторну активність шлунка та перистальтичну активність), що разом із даними імуногістохімічних досліджень дозволили отримати переконливі висновки про механізми антиульцерової дії кріоекстракту плаценти

*Зауважень до розділу немає.*

**Розділ 4** (*Оцінка впливу кріоконсервованого екстракту плаценти на окремі клас-специфічні властивості НПЗЗ (диклофенаку натрію, ібупрофену та мелоксикаму)*) присвячено вивченню впливу КЕП на базові клас-специфічні ефекти НПЗЗ – протизапальний та аналгетичний. Правильно розроблений дизайн дослідження дозволив дисертантові дати вичерпну характеристику впливу КЕП окремо на три фази запального процесу – альтерацію, ексудацію та проліферацію, отримавши при цьому принципово нові відомості не тільки про вплив досліджуваного кріоекстракту на протизапальну активність НПЗЗ, а і про механізми власної протизапальної дії КЕП. Дисертантом вперше встановлено, що одним з механізмів протизапальної активності КЕП виступає інгібування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. Крім того автором переконливо продемонстровано потенціювання знеболюючої активності НПЗЗ на тлі їх комбінованого застосування з КЕП.

*Зауважень до розділу немає.*

**У розділі 5** (*Дослідження ефективності та безпечності комбінованого застосування диклофенаку натрію та кріоконсервованого екстракту плаценти при експериментальному ревматоїдному артриті у щурів*) дисертантом на підставі отриманих на попередніх етапах роботи ставиться на меті вивчити ефективність комбінованого застосування КЕП з диклофенаком натрію на моделі ад'ювантного артрити у щурів, який відповідає ревматоїдному артрити у людини, при якому пацієнти нерідко вимушені позиттєво застосовувати НПЗЗ і проблема ефективності і безпечності такої терапії завжди має важливе значення для лікаря. Саме тому цей розділ роботи є цілком доречним та має

особливе значення у цілісному сприйнятті дисертаційної роботи. Автором показано, що у щурів з експериментальним артритом комбіноване застосування КЕП та диклофенаку натрію супроводжується більш виразним нівелюванням ознак запалення з боку біохімічних показників, крім того встановлено виразніший знеболюючий ефект такої комбінації.

*Зауважень до розділу немає.*

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження»** дисертантом детально та послідовно проаналізовано отримані дані, співставлено з результатами досліджень, описаних в літературі, сформульовано висновки та практичні рекомендації, які повністю узгоджуються з метою і завданнями дослідження. Результати роботи органічно представлені у вигляді схеми **«Механізми реалізації гастропротективної активності КЕП на тлі ульцерогенної дії НПЗЗ»**

*Зауважень до розділу немає.*

**Список використаної літератури** оформлений відповідно до Vancouver style, містить 251 найменування (з них 185 – закордонних і 66 – вітчизняних публікацій) та займає 37 сторінок.

У вигляді додатків до роботи автором представлено список власних публікацій за темою дисертаційної роботи, відомості про апробацію, а також переліки рисунків та таблиць.

## ***7. Практичне значення роботи.***

Результати дисертаційного дослідження мають суттєве значення у прикладному аспекті. Отримані дисертантом результати можуть бути використані як теоретичне підґрунтя для розробки підходів до лікування та профілактики захворювань та патологічних станів ШКТ, які обумовлені застосуванням НПЗЗ. Крім того, практичні результати, одержані за умов введення КЕП на моделях ушкодження травного тракту НПЗЗ, які описують особливості макроскопічних змін слизової оболонки та функціонального стану шлунка та кишківника, а також зміни секреторної активності шлунка, можуть

бути використані в освітньо-науковій діяльності закладів вищої освіти медичного та фармацевтичного профілів.

**8. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).**

Ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації чи фальсифікації в дисертаційній роботі Гладких Ф. В. та публікаціях здобувача виявлено не було. Дисертація є результатом власних досліджень здобувача. Наявні текстові запозичення мають посилання на відповідні джерела.

**9. Зауваження та дискусійні запитання щодо змісту дисертації.**

Дисертаційна робота Гладких Ф. В. вкладена із дотриманням наукового стилю, добре структурована та містить науково обґрунтовані положення, висновки та практичні рекомендації. Оцінюючи роботу в цілому позитивно, варто відзначити окремі недоліки:

- при описі результатів у розділах власних досліджень (3–5) дисертантом використані дещо громіздкі граматичні конструкції, перевантажені посиланнями на рисунки, таблиці та показниками статистичної вірогідності ( $p < 0,05$ ), які вже вказані у таблицях;
- в роботі зустрічаються окремі невдалі вислови та друкарські помилки.

В цілому дисертаційна робота Гладких Ф. В. науково обґрунтована, має достатньо теоретичного та експериментального підґрунтя, що свідчить про правильність вирішення поставлених задач. Робота супроводжується зрозумілим графічним наповненням та табличними матеріалами.

Виявленні зауваження не є суттєвими і не зменшують її цінності.

У ході ознайомлення із дисертацією виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Чим саме обумовлено проведення експериментальних досліджень на щурах виключно чоловічої статі?



2. Який, на Вашу думку, механізм ентеропротективної активності КЕП?
3. Як Ви вважаєте, чи можна на підставі отриманих даних розглядати КЕП як засіб патогенетичної терапії в лікуванні хворих на виразкову хворобу, не асоційовану із застосуванням НПЗЗ?

### **10. Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота Гладких Ф. В. на тему «Застосування кріоекстракту плаценти для корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (експериментальне дослідження)» є самостійним, закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню важливого завдання сучасної медицини – послабленню токсичної дії НПЗЗ на ШКТ. За актуальністю тематики дисертаційного дослідження, обсягом, методичним рівнем, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах, дисертація Гладких Ф. В. повністю відповідає вимогам, передбаченим пунктами 10 та 11 «Тимчасового порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 979 від 21 жовтня 2020 року та № 608 від 09 червня 2021 року) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 – Медицина».

**Офіційний опонент**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри  
внутрішньої медицини № 1  
Харківського національного медичного  
університету МОЗ України



**Железнякова Н.М.**