

**ВІДГУК
офіційного опонента**

*проректора з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,
професора кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного
 медичного університету, заслуженого діяча науки і техніки України,
доктора медичних наук, професора Скрипника Ігоря Миколайовича
на дисертаційну роботу Черелюк Наталії Ігорівни
за темою «Оптимізація ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби
печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги з урахуванням основних
філотипів кишкової мікробіоти та маркерів запалення»,
яку представлено до спеціалізованої вченої ради у
ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»
для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за
спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби»*

Актуальність теми

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним із провідних захворювань печінки на планеті. Вважається, що глобальна поширеність НАЖХП становить 24 %, при цьому найвищі показники зареєстровані у Південній Америці, Близькому Сході, Азії, Сполучених Штатах Америки та Європі.

НАЖХП виявляється у всіх вікових групах населення, включаючи дітей, але найчастіше (60–75% випадків) зустрічається у жінок віком 40–50 років, які мають різні метаболічні порушення. У зв'язку із зростанням поширеності ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2 типу неухильно збільшується і частота пов'язаної з ними НАЖХП, яка за даними Q.Anstee (2018), прогностично збільшиться на 63% за період з 2015 по 2030 роки. Справжні статистичні показники поширеності неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) серед дорослого населення, як і раніше, важко визначити через відсутність економічно ефективних, широкодоступних малоінвазивних діагностичних тестів та специфічних симптомів.

НАЖХП – хронічне захворювання печінки метаболічного генезу в осіб з відсутністю екзогенних факторів токсичного ураження печінки, обумовлене накопиченням ліпідів у складових клітинних елементів печінкової часточки, морфологічно підтверджується стеатозом, стеатогепатитом, фіброзом, цирозом

або аденокарциномою. Згідно з сучасними уявленнями, НАЖХП включає два різні патологічні стани з різними прогнозами: стеатоз печінки (з накопиченням жирових включень у печінці $\geq 5\%$ без балонної дистрофії гепатоцитів та фіброзу) та НАСГ – з накопиченням жирових включень у печінці $\geq 5\%$, запаленням, балонною дистрофією гепатоцитів та можливим розвитком фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми.

Наявність фіброзу печінки є основним фактором, що визначає майбутні ускладнення, пов’язані з печінкою. Біопсія печінки, яка є інвазивним методом з неодмінним ризиком ускладнень, залишається золотим стандартом для класифікації та уточнення стадії захворювання.

Існує гостра потреба у надійних неінвазивних інструментах виявлення хворих на НАЖХП з ризиком прогресування захворювання, щоб запобігти подальшим ускладненням. Декілька неінвазивних тестів, таких як оцінка фіброзу НАЖХП Nafld fibrosis score (NFS) та індекс Fibrosis-4 (FIB-4), були розроблені та включені до діагностичного алгоритму, запропонованого Європейською асоціацією вивчення печінки (EASL).

Результати досліджень останніх років переконливо довели зв’язок змін складу мікробіоти кишківника з тяжкістю захворювання при НАЖХП. Loomba et al. (2018) були першими, хто точно і неінвазивно ідентифікували хворих на НАЖХП з вираженим фіброзом (F3-F4) за допомогою алгоритму машинного навчання, який поєднував у собі безліч специфічних таксонів мікробів кишечника та клінічні ознаки. Однак, цей алгоритм Random Forest досі не був перевірений.

Виходячи з вищезазначеного, актуальність теми дисертаційної роботи є соціально значущою та економічно обґрунтованою.

Зв’язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами

Представлена дисертаційна робота є фрагментом двох комплексних науково-дослідної робіт відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут

терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» на теми «Розробити нову технологію персоніфікованого лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі метаболічних порушень» (номер державної реєстрації № 017U003030; термін виконання 2017 –2019 роки) та «Розробити шляхи індивідуалізованої корекції метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на підставі вивчення кишкового мікробіому, регуляторних молекул та маркерів системного запалення» (номер державної реєстрації № 0120U000069), що наразі виконується. Дисертантка є співвиконавцем фрагментів обох науково-дослідних робіт.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертациї

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, визначається репрезентативністю вибірки, використанням інформативних та адекватних методів дослідження та статистичного опрацювання наукових результатів, що відповідають меті і завданням роботи. Отримані дані систематизовані і описані здобувачкою, яка особисто здійснила відбір та клінічне обстеження хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги, провела статистичну обробку фактичного матеріалу, сформулювала висновки і практичні рекомендації. Методологія та дизайн роботи чітко визначені, мета та завдання дослідження реалізовані, висновки і практичні рекомендації цілком логічно випливають з отриманих результатів. Дисертаційну роботу виконано на достатній кількості хворих. Загальне клінічне обстеження пацієнтів та верифікація діагнозів відповідає чинним протоколам. Вищевикладене засвідчує, що наукові положення, висновки та практичні рекомендації є науково обґрунтованими та достовірними. Отже, робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відповідно до вимог, які висуваються до дисертаційних досліджень на здобуття ступеня доктора філософії (PhD). За обсягом, предметом і методами дослідження дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Наукова новизна роботи

Автором вперше визначено особливості відносного вмісту основних філотипів кишкової мікробіоти з визначення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги, саме в українській популяції.

Вперше проаналізовано взаємозв'язок основних філотипів кишкової мікробіоти (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, «інших» типів, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*) з рівнями мікроРНК-122, мікроРНК-34а, високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП) та фактору некрозу пухлини (ФНП-α). Виявлено прямий кореляційний зв'язок рівнів мікроРНК-122 та мікроРНК-34а зі співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* кишкової мікробіоти, та зворотній опосередкований зв'язок зазначених рівнів мікроРНК із відносним вмістом *Bacteroidetes*.

Досліджено взаємозв'язки складу основних філотипів кишкової мікробіоти зі ступенями стеатозу та фіброзу у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги.

Доповнені дані щодо визначення рівнів мікроРНК-122 та мікроРНК-34а у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги та встановлено, що вміст мікроРНК-122 мав статистично значущу залежність від стадії фіброзу у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння.

Досліджено доцільність використання визначених параметрів для ранньої діагностики фіброзу у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги.

Практичне значення одержаних результатів

Науково обґрунтовано доцільність застосування до плану обстеження хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги з метою ранньої діагностики фіброзу поряд із обов'язковими методами загальноклінічного, лабораторного та інструментального обстеження, визначення додаткових діагностичних маркерів, а саме відсотку вісцерального жиру, концентрації сироваткових прозапальних маркерів вчСРП та ФНП-α, мікроРНК-122 та

мікроРНК-34а та співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, що сприяє покращенню ранньої діагностики за умови цієї коморбідності.

Розроблено алгоритм визначення груп хворих на НАЖХП, який складається з 4-х етапів, кожен з яких визначає значущі діагностичні фактори зі значенням їх cut-off value, а саме визначення клінічного перебігу та антропометричних показників, маркерів цитолізу, метаболічних та прозапальних параметрів, оцінку генетичних та біологічних чинників, що дозволяє лікарю загальної практики–сімейної медицини, терапевту, гастроентерологу здійснити персоніфікований підхід до терапії з метою покращення прогнозування та запобігання прогресування.

Отримані результати впроваджено в клінічну практику відділення гастроентерології та терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків), КХП «Хмельницька обласна клінічна лікарня», гастроентерологічне відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», КНП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», КП «Волинська обласна клінічна лікарня Волинської обласної ради» (м. Луцьк), КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка».

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій

За результатами проведених досліджень опубліковано 19 наукових робіт, серед яких 7 статей, з яких 5 статей у журналах, внесених до переліку фахових видань України, 2 статті, що індексуються наукометричною базою Scopus, з яких 1 – у закордонному виданні і 10 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій всеукраїнського і європейського рівня. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Анотація відображає всі основні положення дисертації.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертаційна робота викладена в науковому стилі українською мовою, побудована згідно із сучасними вимогами та викладена на 204 сторінках стандартного комп'ютерного тексту. Структура дисертації складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу результатів та їх узагальнень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 269 літературних джерел. Робота проілюстрована 11 таблицями та 44 рисунками.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. За структурою дисертаційна робота повністю відповідає чинним вимогам ДАК МОН України. Всі розділи за своєю сутністю, науково-методологічним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображають повноцінно викладену дисертаційну роботу.

Дисертація побудована по загальноприйнятому плану. У вступі роботи розкривається актуальність теми з визначенням мети, завдань і методів дослідження, вказується зв'язок роботи з науково-дослідними роботами, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій.

Огляд літератури містить результати аналізу актуальних публікацій, які присвячені темі дослідження. Викладені сучасні аспекти епідеміології, механізми розвитку і прогресування НАЖХП на тлі надлишкової ваги і ожиріння та роль кишкової мікробіоти в патогенезі захворювання. У ньому окреслено коло невирішених на сьогодні питань за темою дисертації та зроблений узагальнюючий висновок, який чітко обґруntовує доцільність проведення дослідження.

У другому розділі представлено характеристику об'єктів дослідження, використаних дисертанткою методологічних підходів і конкретних методик.

Даний розділ дисертаційної роботи дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих і висвітлює лабораторні, інструментальні та статистичні методи досліджень, що були використані в роботі.

Третій розділ дисертаційного дослідження присвячено вивченю особливостей клініко-метаболічних проявів у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги.

У четвертому розділі визначено відносний вміст основних філотипів кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги. Автор роботи встановлює кореляційні зв'язки відносного вмісту *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* та співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* з клінічними, антропометричними та метаболічними показниками.

П'ятий розділ умовно поділений на дві частини, з яких перша присвячена особливостям вмісту сироваткових маркерів запалення, мікроРНК-122, мікроРНК-34а, а в другій частині проаналізовано їх взаємозв'язок з основними філотипами кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння чи надлишкової ваги. Черелюк Н. І. було виявлено значне збільшення вмісту мікроРНК-122 та мікроРНК-34а у хворих в обох підгрупах, у порівнянні з групою контролю, а також асоціацію їх зміни з особливостями складу кишкової мікробіоти. Виявлене збільшення вмісту мікроРНК-122, яке пов'язане зі зростанням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, як у хворих на НАЖХП на тлі надлишкової ваги, так і на тлі ожиріння та відповідний взаємозв'язок між мікроРНК-34а та співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* і окремо *Firmicutes*.

Отримані дані підкреслюють важливу роль прозапальних маркерів вчСРП та ФНП-α, мікроРНК-122 та мікроРНК-34а, а також асоційованих змін складу кишкової мікробіоти в патофізіологічних процесах розвитку НАЖХП та формування клініко-лабораторних особливостей перебігу захворювання, зокрема, розвиток фіброзу. За активністю запалення можна побічно судити про рівень процесів фіброутворення у печінці. Спираючись на аналіз літератури, автор обґрунтовано трактує отримані дані.

У шостому розділі Черелюк Н. І. був проведений аналіз діагностичних маркерів фіброзу у досліджуваних хворих, в ході якого було визначено, додаткові діагностичні фактори – відсоток вісцерального жиру, сироваткові концентрації прозапальних маркерів вчСРП та ФНП- α , рівні мікроРНК-122 та мікроРНК-34а, а також співвідношення основних філотипів кишкової мікробіоти *Firmicutes/Bacteroidetes*. На основі отриманих даних було розроблено алгоритм ранньої діагностики фіброзу у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової маси тіла.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження висвітлює інтерпретацію отриманих даних і співвідносить їх з даними літератури, аргументує сформульовані висновки.

Наведені висновки та практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам, меті та завданням роботи. Результати дослідження викладено послідовно, відповідно до порядку виконання поставлених завдань, вони мають суттєве теоретичне та практичне значення. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Дисертаційна робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць, що відповідає сучасним вимогам.

Список літератури оформленний згідно з сучасними бібліографічними вимогами.

Зауваження:

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Разом із загальною позитивною оцінкою виконаного дослідження слід відзначити деякі недоліки, які суттєво не позначаються на позитивній оцінці проведеного дослідження.

1. В тексті рукопису дисертації зустрічаються синтаксичні та стилістичні помилки.

2. Розділ «Матеріали і методи дослідження» написаний досить детально, загальноприйняті методики можна було б детально не описувати, а лише дати посилання на літературні джерела, де опублікована та чи інша методика.

Для наукової дискусії прошу дати відповідь на наступні запитання:

1. Яким чином кишкова мікробіота впливає на процеси формування та прогресування НАЖХП?
2. Чи наявні дані, які свідчать про вплив образу життя на стан кишкової мікробіоти?
3. Чи є літературні дані щодо етнічних особливостей складу кишкової мікробіоти у хворих на НАЖХП?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Черелюк Наталії Ігорівни на тему «Оптимізація ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги з урахуванням основних філотипів кишкової мікробіоти та маркерів запалення» виконана під керівництвом члена-кореспондента НАМНУ, д. мед. н., проф. Фадєєнко Г.Д., є завершеною науковою працею, в якій на основі комплексного використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки результатів одержані ретельно обґрунтовані нові дані та сформульовані наукові положення, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, і які сприяють розв'язанню конкретної наукової проблеми – оптимізації ранньої діагностики у хворих на НАЖХП на тлі ожиріння та надлишкової ваги на підставі комплексного визначення, крім традиційних діагностичних факторів, додаткових – відсотку вісцерального жиру, сироваткових концентрацій прозапальних маркерів вчСРП та ФНП-а, мікроРНК-122 та мікроРНК-34а, а також співвідношення основних філотипів кишкової мікробіоти F/B. Представлена робота містить нові, раніше не захищенні, науково обґрунтовані положення, які у сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної проблеми сучасної медичної науки. Дисертація оформлена відповідно до вимог та відображає особистий внесок автора.

Враховуючи актуальність теми, ефективне вирішення задачі, сучасний рівень методичного виконання, достатній об'єм досліджень із використанням сучасних методів статистичної обробки, практичну значущість основних положень та висновків, перспективи подальшого впровадження одержаних результатів, дисертаційна робота на тему «Оптимізація ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги з урахуванням основних філотипів кишкової мікробіоти та маркерів запалення», відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії (PhD), та вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії (PhD), затверженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, а здобувачка заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби».

Офіційний опонент:

Проректор з науково-педагогічної роботи
та післядипломної освіти,
професор кафедри внутрішньої медицини №1
Полтавського державного медичного університету
Заслужений діяч науки і техніки України,

д. мед. н., проф.



I.M. Скрипник

