

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри медико-біологічних основ спорту та фізичної реабілітації Чорноморського національного університету імені Петра Могили
Авраменка Анатолія Олександровича
на дисертаційну роботу Знамеровського Сергія Григоровича
«Патофізіологічні механізми розвитку експериментального жовчного перитоніту та методи його корекції», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при ДВНЗ «Харьковський національний медичний університет МОЗ України»**

Актуальність обраної теми.

Жовчний перитоніт (ЖП), який є важким захворюванням черевної порожнини по ступеню важкості, прогнозу і відсотку летальності залежить від ендогенної інтоксикації. Враховуючи поліморфізм перитонітів в цілому і жовчного перитоніту зокрема, не існує єдиної гіпотези механізмів розвитку метаболічних порушень при даній патології.

По даних літератури динаміка показників крові, а також активності ферментів відображає адаптаційні механізми, а самі ферменти, що визначаються в плазмі крові, забезпечують підтримку метаболічних показників. Також відомо, що синдром системної запальної реакції (ССЗР) в хірургії є концепцією неспецифічної реакції організму на пошкодження. Він пов'язаний з розповсюдженням запального процесу з первинного вогнища, надходженням у кров прозапальних медіаторів, активацією нейтрофілів, порушенням проникності клітинних мембран. ССЗР є відправним пунктом розвитку поліорганної недостатності. Системна запальна реакція грає одну з головних ролей, як пусковий механізм розвитку перитоніту, чим зумовлена актуальність дослідження лейкоцитарної ланки при аналізі ефективності нових способів корекції жовчного перитоніту. Кількісні та якісні характеристики лейкоцитів крові відображають рівень ССЗР організму.

Загальновідомо, що білковий метаболізм грає важливу роль в патогенезі перитоніту будь-якої етіології. Свідомством його порушення вже через 24 години після розвитку у тварин жовчного перитоніту є зниження концентрації загального білка. Причиною розвитку ендогенної інтоксикації можуть слугувати незбалансованість на біомолекулярному рівні, а також перенапруження та зрив компенсації детоксикаційних систем. Зміна концентрації білків крові при токсичному ураженні печінки є одним із проявів ендогенної інтоксикації. Враховуючи, що одною з головних патологічних ланок жовчного перитоніту є саме ендогенна інтоксикація (ЕІ), актуальним є пошук нових комбінованих методів детоксикації. Відомо, що ЕІ призводить до клітинної дезорганізації. Пошкодження клітинних мембран – визначальний фактор в розвитку ендотоксикозу, що призводить до дезорганізації метаболізму клітин, порушенню функціонування та їх загибелі.

Одним із складових та найважливіших елементів комплексного лікування розповсюдженого перитоніту є усунення причини його розвитку і ефективна санація черевної порожнини. З цих позицій дисертаційна робота Знамеровського С. Г. є актуальною, своєчасною і важливою для патофізіології, оскільки в ній на підставі експериментальних досліджень була дана комплексна оцінка динаміки гематологічних показників при експериментальному жовчному перитоніті, проведено аналіз виживання експериментальних тварин при моделюванні жовчного перитоніту та при корекції за допомогою комплексної санації з доведеною її ефективністю при використанні поєднання впливу натрію гіпохлориду, декамотоксину та натрія гіалуронату.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Матеріал дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи ДП «Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту МОЗ України» (ДП «УкрНДІ МТ») м. Одеса «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822, терміни виконання 2016–2019 рр.). Дисертант є співвиконавцем теми.

Наукова новизна.

У роботі автором вперше була дана комплексна оцінка динаміки гематологічних показників при експериментальному жовчному перитоніті, а також проведено аналіз виживання експериментальних тварин при моделюванні жовчного перитоніту та при корекції за допомогою комплексної санації та доведена її ефективність.

Вперше було запропоновано використання санації черевинної порожнини за допомогою поєднання впливу натрію гіпохлориду, декамотоксину та натрія гіалуронату.

Автором було доведено, що лейкоцитарний індекс інтоксикації є інформативним прогностичним фактором щодо виживання тварин зі змодельованим жовчним перитонітом; було проведено дослідження запропонованого способу санації шляхом аналізу динаміки лейкоцитів, лейкоцитарного індекса інтоксикації, загального білка та білірубіну, еритроцитів, гемоглобіну, ШОЕ, гематокриту, аспартатамінотрансферази і аланін амінотрансферази.

Вперше проведено порівняння ефективності санації черевної порожнини натрію гіпохлоридом, декамотоксином та натрію гіалуронатом на 1-у, 3-ю та 7-у добу дослідження змодельованого жовчного перитоніту. Підтверджена результативність запропонованого способу на кожному із зазначених етапів експерименту.

Теоретичне та практичне значення роботи.

Отримані результати дають можливість змоделювати експериментальний перитоніт та патогенетично обґрунтувати нові підходи корекції патологічних зрушень характерних для даної патології. Результати досліджень розкривають патогенез експериментального перитоніту і дають можливість зробити теоретичні передумови до впровадження їх у хірургічну практику. Запропоновані складові корекції дали позитивний коригуючий ефект, що безумовно є гарним підґрунтям до подальших досліджень, як санації черевинної порожнини, так і профілактики поліорганної недостатності, як неодмінної складової частини ускладнень

перитоніту. Данні, отримані при моделюванні експериментального жовчного перитоніту без корекції розширили наші уявлення про патогенез жовчного перитоніту та його прогнози на усіх етапах розвитку патології, що є безумовно корисним як для науковців в галузі патологічної фізіології, так і для практикуючих хірургів.

Ступінь обґрунтованості й достовірності положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Знамеровського С. Г. виконана на досить великому фактичному матеріалі: на експериментальному дослідженні на 180 білих щурах лінії Вістар. Дослідження проведено згідно з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених Наказом МОЗ України № 249 від 01.03.2012 та Законом України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами від 15.12.2009 р. та від 16.10.2012 р.).

Достовірність висновків і результатів, що отримані автором роботи, ґрунтуються на підставі патофізіологічних (моделювання жовчного перитоніту та дослідження його патогенетичних ланок), гематологічних (динаміка еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту, лейкоцитів, лейкоцитарного індексу інтоксикації, ШОЕ в крові експериментальних тварин), біохімічних (динаміка загального білірубіну, загального білка, АЛТ, АСТ в крові експериментальних тварин), статистичних досліджень.

Достатній кількісний матеріал та методологічно вірний розподіл щурів на групи дозволили автору встановити патофізіологічні особливості динаміки гематологічних показників при експериментальному жовчному перитоніті, а також провести аналіз виживання експериментальних тварин при моделюванні жовчного перитоніту та при корекції за допомогою комплексної санації з її доведеною ефективністю. Наведені в роботі рисунки і таблиці підтверджують та обґрунтовують викладені основні положення і висновки.

До того ж отримані висновки дисертації конкретні і повністю відповідають зазначеним задачам дослідження. Обґрунтованість наукових висновків дисертації забезпечується кількісною оцінкою вивчених показників. Наукові положення, розроблені дисертантом, базуються виключно на використанні адекватних методів статистичної обробки даних, що підтверджує їх достовірність.

Висновки роботи лаконічні, науково обґрунтовані, повністю впливають із результатів дослідження, мають теоретичне та практичне значення.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота Знамеровського С.Г. написана українською мовою, викладена на 156 сторінках комп'ютерного тексту, подана за традиційною схемою та складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 19 таблицями та 36 рисунками, які є в повній мірі інформативними та наочними. Перелік використаних літературних джерел містить 323 найменування.

Дисертацію й автореферат оформлено відповідно до вимог, пропонуєних до кандидатських дисертацій, викладених в пункту 11 „Порядку присудження наукових ступенів”

У вступі дисертації висвітлюється актуальність і мета роботи, наукова новизна і практична значущість роботи, особистий внесок автора. Результати досліджень в повній мірі відображені в науковому друці і були доведені та обговорені на наукових конференціях України.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел. В огляді літератури підкреслено, що на сучасному етапі існує низка невирішених питань щодо розвитку жовчного перитоніту та його корекції за допомогою комплексної санації. Огляд написаний літературною мовою, легко читається і сприймається.

В другому розділі описані методи і об'єкт дослідження. Отримані результати ґрунтуються на експериментальному дослідженні на 180 білих щурах лінії Вістар середня вага яких становила 180-200 гр. Було проведено 4 групи дослідних серій. I група «Інтактна (контрольна)» (всього 20 щурів); II група «Моделювання жовчного перитоніту без подальшої корекції» (всього 80 щурів); III група «Моделювання жовчного перитоніту з подальшою корекцією за допомогою санації черевної порожнини розчином хлоргексидину біглюконату (0,02% розчин), з подальшим застосуванням стандартної антибіотикотерапії (всього 40 щурів); IV група «Моделювання жовчного перитоніту з подальшою корекцією за допомогою комбінованої схеми санації черевної порожнини: 1-а санація – 0,04% р-ом натрія гіпохлориду, через 12 годин після другого введення жовчі; 2-а санація – суміш, в склад якого входить поєднання декаметоксину (10 мг/50 мл розчину), натрія гіалуронату (250 мг/50 мл розчину) і сукцинатного буферу, - через 6 годин після проведення першої санації (всього 40 щурів).

Автором ґрунтовно описані методики дослідження, а також методи статистичного аналізу, що дає підстави вважати, що в дисертаційній роботі використані сучасні і високоінформативні методи досліджень. Результати опрацьовані з використанням сучасних адекватних статистичних методів, отримані результати достовірні.

Розділи власних досліджень адекватно розкривають поставлені задачі. В останньому розділі «Аналіз і узагальнення отриманих даних» здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень. Завершують роботу висновки, які в повній мірі відповідають поставленій цілі і задачам роботи і логічно впливають з проведених досліджень. Список літератури складений грамотно, згідно вимогам бібліографічного опису ДАК України.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з них 6 статей у фахових виданнях України, 1 - в зарубіжному виданні, 7 тез - у збірниках матеріалів наукових конференцій. У наукових працях повною мірою відзеркалено всі розділи рецензованої дисертації. До того ж матеріали дисертаційної роботи Знамеровського С.Г. були обговорені на медичних конференціях самого різного рівню.

Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.

Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України і містить усі основні положення дисертації.

Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження.

Позитивно оцінюючи роботу в цілому слід відзначити деякі зауваження.

У першому розділі було би добре для ознайомлення представити відомі автору моделі експериментального відтворення жовчного перитоніту.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» дані про групи та етапи експерименту було б більш інформативно представити у вигляді схеми для більшої наочності дизайну дослідження.

У 3-му розділі при аналізі виживання тварин дані необхідно було б зобразити не лише у вигляді таблиць, а і у вигляді графіка.

У 4-му розділі у підрозділі «Аналіз динаміки біохімічних показників на 1-у, 3-ю та 7-у добу дослідження у групі тварин, яким санацію проводили за допомогою натрія гіпохлориду, декаметаксону та натрія гіалуронату (Група №4)» було б краще проаналізувати в даному контексті усі досліджувані показники, а не лише еритроцити, гемоглобін, гематокрит та ЛП.

Але ці зауваження не мають принципового значення і не знижують позитивної оцінки роботи.

При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Ви стверджуєте, що ендогенна інтоксикація є ключовим фактором патогенезу експериментального жовчного перитоніту. Обґрунтуйте, будь ласка.
2. Які показники крові, на Вашу думку, виявились найбільш інформативними в результаті Ваших досліджень.
3. Чому Ви обрали саме такий засіб для боротьби зі спайковим процесом в умовах експерименту?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Найвагомішим здобутком дисертаційної роботи Знамеровського Сергія Григоровича є отримання даних, які розкривають нові аспекти патогенезу жовчного перитоніту, які є необхідними для вивчення теоретичних аспектів даного захворювання. Запропонований автором комплексний спосіб санації черевної порожнини різнопланово підтвердив свою ефективність в експерименті і в подальшому може бути використаний у хірургічній практиці.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Знамеровського Сергія Григоровича «Патофізіологічні механізми розвитку експериментального жовчного перитоніту та методи його корекції», яка виконана під керівництвом д.мед.н., професора кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету Савицького І.В., є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні результати, що вирішують конкретну наукову проблему суттєвого значення для науки і медицини, а саме патологічної фізіології – розширення уявлення про патогенез жовчного перитоніту, що може бути основою для розробки адекватних лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Отримані

результати вирішують важливу наукову проблему – проблему корекції жовчного перитоніту.

Структура та обсяг дисертації й автореферату, а також їх оформлення відповідають основним вимогам.

Висновок.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичною і практичною цінністю результатів дослідження, оформленням, рівнем оприлюднення результатів дисертаційна робота відповідає вимогам щодо п.11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р (зі змінами) щодо кандидатських дисертацій, а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Професор кафедри медико-біологічних
основ спорту та фізичної реабілітації
Чорноморського національного
університету імені Петра Могили,
д.мед.н., доцент

Авраменко А. О.

