Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001864

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 09-05-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Скрипник Роман Ігорович
2. Roman I. Skrypnyk

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-1828-3371

Вид дисертації: доктор філософії

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: ОП 51167 Освітньо-наукова програма підготовки докторів філософії в Українській медичній стоматологічній академії за спеціальністю 222 – Медицина

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

III. Відомості про дисертацію

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 5457

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76, 76.29, 76.29.29

Тема дисертації:

1. Взаємозв’язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції

2. Interrelation of liver and intestinal injury in patients with chronic lymphoproliferative diseases and methods of their correction

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена методів діагностики та профілактики уражень печінки та кишечника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань з урахуванням основних патогенетичних механізмів їх формування та виду гемобластозу. Мета дослідження – обґрунтувати диференційований підхід до профілактики уражень печінки, тонкого і товстого кишечника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань на підставі експериментального і клінічного вивчення патогенетичних механізмів їх формування. Проведено клінічне, проспективне, відкрите, контрольоване дослідження, у яке було включено 75 хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, які знаходились на лікуванні у

гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» за період з 2018 по 2022 роки. Оцінювали показники біохімічного аналізу крові, прооксидантно-антиоксидантного стану (концентрацію реактантів тіобарбітурової кислоти, активність каталази у сироватці крові), аргінін/цитрулінового циклу (вміст аргініну, цитруліну, активність аргінази у сироватці крові). Експериментальна частина дослідження проведена на 60 білих нелінійних щурах. Виконано моделювання неалкогольного стеатогепатиту, доксорубін-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишечника у щурів із неалкогольним стеатогепатитом з наступною оцінкою лабораторних та структурних змін у тканинах печінки, тонкого та товстого кишечника. За результатами експериментальної частини дослідження встановлено, що введення доксорубіцину в кумулятивній дозі 15 мг/кг внутрішньоочеревинно щурам із неалкогольним стеатогепатитом призводить до максимальних змін у гомогенаті тонкого кишечника, що характеризуються підвищенням вмісту ТБК-реактантів у 1,67 раза, зниженням активності каталази у 3,62 раза, зниженням вмісту цитруліну у 1,45 раза, зростанням рівня N-ацетилнейрамінової кислоти у 1,23 раза (p□0,05) порівняно з контролем. Гістологічно у слизовій оболонці тонкої кишки виявлялась виражена лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки ворсин макрофагами, плазмоцитами, лімфоцитами та нейтрофільними гранулоцитами. Введення S-адеметіоніну в дозі 100 мг/кг на фоні доксорубіцину внутрішньочеревинно щурам із неалкогольним стеатогепатитом дозволило зменшити прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, що попереджувало розвиток цитостатик-індукованого мукозиту. Гістологічно спостерігалось відновлення епітелію ворсин, поява мітозів у екзокриноцитах. У хворих, які мали первинні клінічні ознаки ураження кишечника у вигляді діарейного синдрому, прогресія В-клітинного хронічного лімфолейкозу і В-клітинної неходжкінської злоякісної лімфоми із малих лімфоцитів асоціювалась із розвитком уражень печінки у 37,14% (13/35) пацієнтів, що супроводжувалось активацією оксидативного стресу, зростанням рівня N-ацетилнейрамінової кислоти у 1,25 раза та зниженням вмісту цитруліну у 1,2 раза (p□0,05) у сироватці крові порівняно із практично здоровими. У даних пацієнтів проведення хіміотерапії супроводжувалось підвищенням частоти порушень біохімічних печінкових тестів холестатичного типу (76,9% проти 38,5%, X 2 (1, N=26) = 3,9; p=0,047), прогресуванням оксидативного стресу та порушеннями аргінін/цитрулінового циклу і резистентності слизового бар'єру кишечника. Комбіноване призначення S-адеметіоніну і Bifidobacterium infantis 35624 на фоні хіміотерапії даним хворим дозволило зменшити ризик розвитку цитостатик- індукованих гепатотоксичних реакцій (15,4% проти 76,9%, X 2 (1, N=25) =9,07; p=0,002) із відновленням функціонального стану слизової кишечника. У хворих на множинну мієлому, які мали первинні клінічні ознаки ураження кишечника у вигляді діарейного синдрому, прогресія захворювання супроводжувалась формуванням уражень печінки у 86,8% (33/38) пацієнтів, що характеризувались розвитком синдрому цитолізу та супроводжувались активацією оксидативного стресу, зниженням концентрації цитруліну у 1,22 раза (p□0,05) у сироватці крові порівняно із практично здоровими. Під дією хіміотерапії у 91,6% (11/12) хворих на множинну мієлому зафіксовано розвиток порушень біохімічних печінкових тестів холестатичного типу, що супроводжувалось поглибленням прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та порушеннями функціональної здатності кишечника. Комбіноване призначення L-орнітину-L-аспартату і Bifidobacterium infantis 35624 на фоні хіміотерапії у хворих на множинну мієлому дозволило зменшити ймовірність розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій (8,3% проти 76,9%, X 2 (1, N=25)=17,63; p=0,00002), знизити активність оксидативного стресу та відновити цілісність та функціональний стан кишечника.

2. The dissertation is devoted to the methods of diagnostics and prevention of liver and intestinal lesions in the setting of chemotherapy of chronic lymphoproliferative diseases, taking into account the main pathogenetic mechanisms of their formation and the type of hemoblastosis. The purpose of the study is to substantiate a differentiated approach to the prevention of liver, small and large intestine lesions in the setting of chemotherapy for chronic lymphoproliferative diseases based on experimental and clinical studies of the pathogenetic mechanisms of their formation. A clinical, prospective, open-label, controlled study was conducted, which included 75 patients with chronic lymphoproliferative diseases who were treated in the hematology department of the Municipal Institution "M.V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital of the Poltava Regional Council" from

2018 to 2022. We evaluated the values of biochemical blood test, oxidant-antioxidant state (thiobarbituric acid concentration, catalase activity in blood serum), arginine/citrulline cycle (arginine, citrulline content, arginase activity in blood serum). The experimental part of the study was conducted on 60 white nonlinear rats. The modeling of non-alcoholic steatohepatitis, doxorubicin-induced liver, small and large intestine lesions in rats with non-alcoholic steatohepatitis was performed, followed by the evaluation of laboratory and structural changes in liver, small and large intestine tissues. According to the results of the experimental part of the study, the administration of doxorubicin in a cumulative dose of 15 mg/kg intraperitoneally to rats with non-alcoholic steatohepatitis leads to maximum changes in the small intestine homogenate, characterized by a 1.67-fold increase in the content of TBA reagents, a 3.62-fold decrease in catalase activity, a 1.45-fold decrease in citrulline content, and a 1.23-fold increase in N-acetylneuraminic acid level (p□0.05) compared with the control. Histologically, the small intestinal mucosa showed a pronounced leukocyte infiltration of the villi lamina propria with macrophages, plasma cells, lymphocytes and neutrophilic granulocytes. The administration of S-ademethionine at a dose of 100 mg/kg on the background of doxorubicin infusion to rats with non-alcoholic steatohepatitis reduced the prooxidant-antioxidant imbalance, which prevented the development of cytostatic-induced mucositis. Histologically, we observed the restoration of the villous epithelium and the appearance of mitoses in exocrinocytes. In patients who had primary clinical signs of intestinal lesions in the form of diarrhea syndrome, the progression of B-cell chronic lymphocytic leukemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma from small lymphocytes was associated with the development of liver injury in 37, 14% (13/35) of patients, which was accompanied by a 1.25-fold increase in N-acetylneuraminic acid and a 1.2-fold decrease in citrulline (p□0.05) in serum compared to normal levels on the background of oxidative stress activation. In these patients, chemotherapy was accompanied by an increase in the frequency of cholestatic-type biochemical liver tests (76.9% vs. 38.5%, X2 (1, N=26) = 3.9; p=0.047), progression of oxidative stress and disorders of the arginine/citrulline cycle and intestinal mucosal barrier resistance. The combined administration of S-ademethionine and Bifidobacterium infantis 35624 during chemotherapy in these patients reduced the risk of cytostatic-induced hepatotoxic reactions (15.4% vs. 76.9%, X2 (1, N=25) = 9.07; p=0.002) with the restoration of the functional state of the intestinal mucosa. In patients with multiple myeloma who had primary clinical signs of intestinal injury in the form of diarrheal syndrome, the progression of the disease was accompanied by the formation of liver damage in 86.8% (33/38) of patients, characterized by the development of cytolysis syndrome and accompanied by activation of oxidative stress and a decrease in the concentration of citrulline by 1.22 times (p□0.05) in the blood serum compared with the normal. Under the influence of chemotherapy, 91.6% (11/12) of patients with multiple myeloma developed cholestatic-type biochemical liver tests, which was accompanied by a deepening of prooxidant-antioxidant imbalance and impaired intestinal function. The combined administration of L-ornithine-L-aspartate and Bifidobacterium infantis 35624 in the setting of chemotherapy in patients with multiple myeloma reduced the likelihood of cytostatic-induced hepatotoxic reactions (8.3% vs. 76.9%, X2 (1, N=25)=17.63; p=0.00002), reduced the activity of oxidative stress and restored the integrity and functional state of the intestine.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Скрипник І.М., Маслова Г.С., Скрипник Р.І. Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії. Сучасна гастроентерологія. – 2018. – № 6 (104). – С. 29–34.
- Skrypnyk IM, Maslova GS, Skrypnyk RI, Gopko OF, Lymanets TV. Arginine/citrulline cycle changes in diet-induced rat model of non-alcoholic fatty liver disease. Wiad Lek. 2020;73(6):1087-1092. PMID: 32723931.
- Maslova G.S., Skrypnyk R.I., Gopko O.F., Skrypnyk I.M. The role of arginine/citrulline cycle disorders in the pathogenesis of doxorubicin-induced liver injury associated with nonalcoholic steatohepatitis in rats. World of Medicine and Biology. – 2020. – № 2 (72). – С. 188-192.
- Maslova, G., Skrypnyk, R., Skrypnyk I. (2020). Вплив s-адеметіоніну на активність процесів вільнорадикального окислення і аргінін/цитрулінового циклу на фоні доксорубіцин-індукованого ураження печінки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 20(2), 156-161.
- Maslova G.S., Skrypnyk R.I., Shcherbak O.V., Skrypnyk I.M. Experimental model of diet-induced steatohepatitis in rats: morphological and pathogenetic features. Modern Gastroenterology. – 2020. – № 2. – P. 11–17.
- Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on citrulline concentration in the small intestinal mucosa and plasma blood in rats with non-alcoholic steatohepatitis. Wiad Lek. 2021;74(6):1317-1321. PMID: 34159911.
- Skrypnyk R. I., Maslova G. S. The effect of doxorubicin-induced oxidative stress on resistance of intestinal mucosa. World of Medicine and Biology. – 2021. – № 1 (75). – P. 221-224.
- Maslova G. S., Skrypnyk R. I., Skrypnyk I. N. THE ROLE OF L-ORNITHINE-L-ASPARTATE IN PROPHYLAXIS OF CYTOSTATIC-INDUCED LIVER INJURY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA. World of Medicine and Biology. – 2021. – № 4 (78). – P. 100-104.
- Skrypnyk, R., Maslova, G. (2021). Роль s-адеметіоніну у профілактиці хіміотерапевтичноіндукованих уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 21(4), 63-68.
- Skrypnyk RI, Maslova GS, Skrypnyk IN. The effect of s-ademetionine on plasma citrulline level during chemotherapy-induced oxidative stress in patients with chronic lymphoproliferative disorders. Wiad Lek. 2022;75(6):1553-1557. doi: 10.36740/WLek202206123. PMID: 35907233.
- Skrypnyk IM, Maslova GS, Lymanets TV, Skrypnyk RI. The overweight and obesity role in the occurrence of chemotherapy-induced hepatotoxic reactions in patients with acute myeloid leukemia. Wiad Lek. 2022;75(6):1506-1511. doi: 10.36740/WLek202206114. PMID: 35907224.
- Skrypnyk, R., Maslova, G. (2023). L-орнітин-l-аспартат у профілактиці хіміотерапевтично-індукованого мукозиту у хворих на множинну мієлому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 23(2.1), 78-82.
- Skrypnyk R.I., Maslova G.S. The major mechanisms of disruption of the arginine/citrulline cycle in the pathogenesis of cytostatic-induced intestinal injury in patients with chronic lymphoproliferative diseases and methods of their correction. Modern Gastroenterology. 2024. – № 1. – С. 49-56.

Наукова (науково-технічна) продукція: методи, теорії, гіпотези

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0115U001087 0121U113862

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Маслова Ганна Сергіївна
2. Ganna S. Maslova

Кваліфікація: д. мед. н., доц., 14.01.02

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-4729-1736

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Крячок Ірина Анатоліївна
2. Iryna A. Kriachok

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.31

Ідентифікатор ORCHID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державне некомерційне підприємство "Національний інститут раку"

Код за ЄДРПОУ: 02011976

Місцезнаходження: вул. Юлії Здановської, буд. 33/43, Київ, 03022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Харченко Наталя Вячеславівна

2. Natalya V. Shartshenko

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.02

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-6683-3748

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Код за ЄДРПОУ: 01896702

Місцезнаходження: вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, 04112, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фадєєнко Галина Дмитрівна

2. Galyna D. Fadieienko

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.02

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-0881-6541

Додаткова інформація: ;член-кор. НАМН України

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 04528465

Місцезнаходження: пр. Любові Малої, 2-а, Харків, Харківський р-н., 61039, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Академічний

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Костенко Віталій Олександрович

2. VITALII O. KOSTENKO

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.05

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-3965-1826

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченко, буд. 23, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Галузевий

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Білаш Сергій Михайлович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Білаш Сергій Михайлович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Прихідько Олена Олексіївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна