

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0821U101153

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 03-06-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Біленький Геннадій Зіновійович

2. Bilenkyu Hennadiy Zinoviiovych

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 11-05-2021

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н.,
Дніпропетровська обл., 49044, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 08.601.023

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н.,
Дніпропетровська обл., 49044, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н.,
Дніпропетровська обл., 49044, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Дніпровський р-н.,
Дніпропетровська обл., 49044, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик:

Тема дисертації:

1. Науково-практичне обґрунтування використання N-хлортаурину в якості детоксиканта: експериментальні, клінічні та економічні аспекти

2. Scientific and practical substantiation of the use of N-chlorotaurine as a detoxifier: experimental, clinical and economic aspects

Реферат:

1. На підставі проведеного фармакологічного, клінічного та фармакоекономічного аналізу особливостей детоксуючої активності досліджуваної комбінації таурину з гіпохлоридом натрію обґрунтовані шляхи оптимізації інфузійної терапії у хворих на гострий панкреатит. Одноразове внутрішньовенне введення як розчину «Неореодез» в діапазоні доз від 1/10 до 2 ОЦК (тобто таких, що перевищували рекомендовані максимальні разові кількості препарату в 2 - 20 разів), так і 20-кратної дози препаратів порівняння протягом усього періоду спостережень не викликало загибелі гризунів і не впливало на споживання корму і води, а також динаміку маси тіла експериментальних тварин. Показано, що за умов експериментального хронічного ендотоксикозу, викликаного введенням тетрахлорметану і бактеріального ліпополісахариду LPS, реєструвалося достовірно значиме зростання концентрацій МДА і ДК на 102% ($p \leq 0,05$) і 133% ($p \leq 0,05$) відповідно, що свідчило про виражену активізацію процесів ліпопероксидації. При цьому відзначене істотне зниження активності СОД в тканини печінки на 44% ($p \leq 0,05$). Крім того, дослідженням рівня трансаміназ сироватки встановлено достовірне зростання рівня АлАТ і АсАТ щодо показників групи контролю на 212% ($p \leq 0,05$) і 147% ($p \leq 0,05$) відповідно. Така динаміка змін цих показників могла служити маркером цитолізу гепатоцитів при дії ушкоджуючих агентів. Зниження активності СОД свідчило про недостатню активність антиоксидантного захисту, що закономірно призводить до накопичення в крові і тканинах великої кількості токсичних катаболітів, здатних викликати реакції з боку імунної системи. Відзначено, що розчин «Неореодез», на відміну від екстемпорального 0,06% розчину NaClO і 0,09% розчину субстанції таурину, виявляв деяку антагоністичну активність щодо зони росту тест-культури *P. Aeruginosa*. Встановлено, що до 10-го і 15-го дня експерименту інтенсивність зменшення площі поверхні рани у тварин, яким наносили досліджуваний розчин «Неореодез», становила 38% і 65% відповідно. У тварин, яким здійснювали аплікацію екстемпорального розчину NaClO, площа поверхні рани також зменшилася на 38% і 65% на 10 і 15 добу відповідно. При цьому в контрольній групі тварин і групі гризунів, яким здійснювали аплікацію розчину субстанції таурину, процеси репарації характеризувалися зниженням площі ураження на 25% і 55% на 10 і 15 добу відповідно в порівнянні з вихідним фоном. Оцінка впливу внутрішньовенного введення препарату «Неореодез» на систему згортання крові проводилася на підставі вивчення показників базових коагуляційних тестів (активованого часткового тромбoplastинного часу і протромбінового часу), а також за допомогою тесту, що дозволяє оцінити стан судинно - тромбоцитарної ланки системи гемостазу - індукованої агрегації тромбоцитів. Встановлено, що під впливом всіх вивчених активаторів (АДФ 5 і 20 мкМ, колаген 2 мг / мл) спостерігалася достовірне зниження як максимального ступеня, так і швидкості індукованої агрегації в порівнянні з показниками контрольної групи. Наступний етап наших досліджень була оцінка переносимості нового детоксуючого розчину - фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у здорових добровольців, а також встановлення ефективності лікування гострого панкреатиту з визначенням відповідного режиму дозування досліджуваного препарату з урахуванням попередньо отриманих в експерименті даних щодо наявності детоксуючих, антимікробних і ранозагоювальних властивостей тест-зразка. Тест-зразок не викликає побічних реакцій і явищ, патологічних змін лабораторних показників крові та сечі, негативних змін гемодинамічних показників і змін ЕКГ та даних об'єктивного огляду, що дозволило рекомендувати його для проведення II стадії клінічних випробувань. До відкритого, рандомізованого порівняльного, паралельного дослідження залучено 96 пацієнтів з гострим панкреатитом віком від 18 до 65 років. Оцінку ступеня ендогенної інтоксикації проводили шляхом визначення молекул середньої маси (МСМ) при спектрометрії в різних режимах - $X = 254$ нм та $X = 280$ нм. Переконливо доведено, що використання інфузійного розчину гіпохлориту натрію з таурином в складі базисної терапії суттєво підвищує ефективність лікування у пацієнтів с гострим панкреатитом у порівнянні з групою пацієнтів, що отримувала виключно базисну терапію ГП: загальна ефективність лікування з використанням нового детоксиканта склала 91,67%, що достовірно значимо вище відповідного показника в групі контролю -

60,4%. Ми вважаємо, що отримані нами результати експериментального дослідження та фаз I і II клінічних випробувань інфузійного розчину N-хлор таурину дають змогу рекомендувати новий детоксикант для реалізації комплексної програми усунення ендотоксикозу у хворих з гострим панкреатитом.

2. Based on the conducted pharmacological, clinical and pharmacoeconomic analysis of the detoxifying activity of the studied combination of taurine with sodium hypochlorite, the ways of optimization of infusion therapy in patients with acute pancreatitis are substantiated. A single intravenous injection of both a solution of "Neoreodes" in the dose range from 1/10 to 2 CBV (ie, exceeding the recommended maximum single amount of the drug in 2 - 20 times) and 20-fold dose of comparison drugs did not cause death of rodents and did not affect the consumption of food and water, as well as the dynamics of body weight of experimental animals throughout the observation period. It is shown that under the conditions of experimental chronic endotoxiosis caused by the introduction of carbon tetrachloride and bacterial lipopolysaccharide LPS, there was a significant increase in concentrations of MDA and DC by 102% ($p \leq 0.05$) and 133% ($p \leq 0.05$), respectively, indicating significant activation of lipoperoxidation processes. There was a significant decrease in the activity of SOD in liver tissue by 44% ($p \leq 0.05$). In addition, the study of serum transaminases revealed a significant increase in the level of ALT and AST relative to the control group by 212% ($p \leq 0.05$) and 147% ($p \leq 0.05$), respectively. Such dynamics of changes of these indicators could serve as a marker of cytolysis of hepatocytes under the influence of damaging agents. Decreased SOD activity indicated a lack of antioxidant protection activity, which naturally leads to the large number of toxic catabolites accumulation in the blood and tissues that can cause immune system reactions. Apparently, the difference between Neoreodez compared to the extemporal 0.06% sodium chloride and 0.09% taurine substance appears to be antagonistic to the growth of *P. Aeruginosa* test culture. It was established that before the 10th and 15th days of the experiment, the intensity of the change in the surface area of the wound in the animals, which were applied "Neoreodez", became 38% and 65% as expected. Among the brews that were applied the extemporal NaClO solution, the area of the wound surface also decreased by 38% and 65% by 10th and 15th day, correspondingly. At the same time, in the control group of animals and in the group of rodents, which were tested for the difference in the taurine substance, the reparation processes were characterized by a decrease in the area of damage by 25% and 55% by 10th and 15th day compared to the initial background. Evaluation of the effect of "Neoreodesis" intravenous administration on the blood coagulation system was performed on the basis of studying the basic coagulation tests (activated partial thromboplastin time and prothrombin time), as well as using a test to assess the state of vascular - platelet aggregation hemostasis - induced platelets aggregation. It was found that under the influence of all studied activators (ADP 5 and 20 μm , collagen 2 mg / ml) there was a significant decrease in both the maximum degree and the rate of induced aggregation compared with the control group. The next stage of our research was to evaluate the tolerability of a new detoxifying solution - a fixed combination of sodium hypochlorite and taurine in healthy volunteers, as well as to establish the effectiveness of acute pancreatitis treatment by determining the appropriate dosage regimen of the test drug, taking into account previously obtained in the experiment data on the presence of detoxifying, antimicrobial and wound-healing properties of the test sample. The test sample does not cause side effects and phenomena, pathological changes in laboratory parameters of blood and urine, negative changes in hemodynamic parameters and ECG changes and objective examination data, which allowed to recommend it for stage II clinical trials. The open, randomized comparative, parallel trial involved 96 patients with acute pancreatitis aged 18 to 65 years. The degree of endogenous intoxication was assessed by determining the molecules of the medium weight (MMW) by spectrometry in different modes - $X = 254 \text{ nm}$ and $X = 280 \text{ nm}$. It is convincingly proved that the use of sodium hypochlorite with taurine infusion solution in the basic therapy significantly increases the effectiveness of treatment in patients with acute pancreatitis compared with the group of patients receiving basic therapy of acute pancreatitis only: the overall effectiveness of treatment with a new detoxifier was 91.67%, which is significantly higher than the corresponding figure in the control group - 60.4%. We believe that the results of our experimental study and phase I and II clinical trials of sodium hypochlorite with taurine infusion solution allow us to recommend a new detoxifier for a comprehensive program to eliminate endotoxiosis in patients with acute pancreatitis.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Макаренко Ольга Володимирівна

2. Makarenko Olha Volodymyrivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Олешук Олександра Михайлівна

2. Oleshchuk Oleksandra Mykhailivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.04

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волощук Наталія Іванівна

2. Voloshchuk Nataliya Ivanivna

Кваліфікація: д. мед. н., 14.03.05

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Степанський Дмитро Олександрович

2. Stepanskyi Dmytro Oleksandrovyich

Кваліфікація: д. мед. н., 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Опришко Валентина Іванівна

2. Opryshko Valentina Ivanivna

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Кутовий Олександр Борисович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Кутовий Олександр Борисович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Баланчук І.С.