

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора ГУДИМИ Арсена Арсеновича, завідувача кафедри екстреної та симуляційної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на дисертаційну роботу ШКЛЯРСЬКОГО Назарія Володимировича «Патогенетичні механізми пошкодження нирок за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда та експериментальної пневмонії та їх фармакокорекція», подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 58.600.130 (ID8186), що утворена згідно з наказом ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 27.03.2025 р. № 918-з на підставі рішення Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 26.03.2025 протокол № 3-ВР року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження. Коморбідна патологія належить до актуальних проблем сьогодення. Враховуючи значну поширеність серцево-судинних захворювань, їх поєднання з патологією інших органів і систем суттєво змінює характер перебігу основної патології, породжує нові «хибні» патологічні кола, які здатні викликати порушення на системному рівні.

Враховуючи нещодавню епідемію COVID 19, систематичні спалахи нетипових вірусних пневмоній, представляє значний інтерес поєднання ураження серця з патологією органів дихання.

Незважаючи на значні здобутки у своєчасній діагностиці та лікування такої патології, механізми її системного впливу залишаються вивчені недостатньо. Зниження функціональної спроможності серця, зменшення дихальної поверхні легень сприяють розвитку гіпоксемії на системному рівні і не можуть не торкнутися діяльності інших внутрішніх органів. Серед них одним із найбільш чутливих є нирки. У фізіологічних умовах нирки споживають найбільшу кількість кисню – близько 10 % від поглинання кисню цілим організмом. Маючи масу менше 1 % від маси тіла, нирку перфузує

близько 20 % хвилинного об'єму крові. Однак, механізми ураження нирок на тлі експериментальної патології серця та легень вивчені недостатньо.

Слід зауважити, що дисертант використав добре відомі та апробовані моделі патології серця, а саме адреналінове пошкодження міокарда та легень завдяки інтраназальному введенні культури золотистого стафілокока. Такі моделі супроводжуються порушенням імунної реактивності організму, розвитком циркуляторної гіпоксії, активацією процесів протеолізу і пероксидноо окиснення ліпідів, зміною цитокінового статусу організму.

Не менш цікавим і актуальним є дослідження за поєднаної патології серця та легень корвітину – препарату, який є володіє антиоксидантною та імуномодулюючою дією, сприяє утворенню оксиду азоту і тим самим сприяє покращенню мікроциркуляції та зменшенню гіпоксичного пошкодження внутрішніх органів.

Однак вплив кверцетину на нирки за умов гострого адреналінового пошкодження міокарда та експериментальної пневмонії практично не досліджено.

Все вищесказане зумовлює актуальність даного дослідження.

2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідницької роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Роль метаболічних та імунних порушень в патогенезі розвитку алергічних і запальних процесів, стресу, адреналінового пошкодження міокарду та їх патогенетична терапія» (№ державної реєстрації 0120U105779). Здобувач був співвиконавцем даної НДР.

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. В основі дисертаційної роботи Шклярського Н.В. покладено експериментальне дослідження, в якому використано 128 морських свинок (самців), масою тіла 180-210 г. Усіх експериментальних тварин розділили на 5 груп: контрольну та 4 дослідних. У першій дослідній групі моделювали адреналінове пошкодження міокарда, у другій дослідній групі – експериментальну пневмонію, у третій дослідній групі

поєднували адреналінове пошкодження міокарда та експериментальну пневмонію, у четвертій дослідній групі щурам з поєднаною патологією з метою корекції щоденно одноразово одноразово внутрішньоочеревинно вводили корвітин в дозі 40 мг/кг маси впродовж 9 діб з 6-ої по 14-у доби експерименту – в період найбільших проявів модельованих патологічних процесів.

Тварин першої, другої та третьої дослідних груп виводили з експерименту через 1, 3, 6 та 14 діб з моменту моделювання досліджуваної патології. Це дозволило дисертанту прослідувати особливості розвитку кожного патологічного процесу зокрема і відокремити механізми поєднаної патології. Тварин з гострим адреналіновим пошкодженням міокарда та експериментальною пневмонією виводили з експерименту через 14 діб, що дало змогу оцінити ефективність досліджуваного препарату.

Спектр методик, які дисертант використав для оцінки модельованих патологічних процесів включав визначення у крові показників гуморального та клітинного імунітету за вмістом циркулюючих імунних комплексів, Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів; маркерів запалення – за вмістом у сироватці крові цитокінів ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-10; оцінку оксидантної і антиоксидантної системи в нирках за вмістом малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, супероксиддтсмутазної та каталазної активності; оцінку показників системи оксиду азоту. а саме – визначення сумарних продуктів оксиду азоту (нітрит і нітрат йонів), вільного аргініну; сумарної активності синтази оксиду азоту. Крім цього, оцінювали загальну протеолітичну активність, вмісту α 1-інгібітора протеаз та α 2-макроглобуліну.

Отже, сукупність проведених досліджень та спектр використаних показників повністю відповідає меті та завданням дослідження і відповідає правилам біоетики, що засвідчено висновком комісії з біоетики ЛНМУ ім. Д. Галицького (протокол №1 від 23.01.2023 р., протокол № 10 від 18.11.2024 р.).

Усі отримані цифрові результати опрацьовані з використанням методу варіаційної статистики та критерію Стюдента для оцінки вірогідності відмінностей.

4. Новизна дослідження та отриманих результатів. У дисертаційній роботі Шклярського Н. В. вперше встановлено, що в патогенезі вторинного ураження нирок на тлі поєднання адреналінового пошкодження міокарда з експериментальною пневмонією порівняно з моделюванням кожного з цих патологічних процесів зокрема важливу роль відіграє виникає порушення протеїназно-інгібіторної системи, що виявляли більшим посилення процесів протеолізу в нирках на тлі пригнічення антипротеазного потенціалу.

За умов поєднаної патології вперше показано суттєво більше посилення у нирках процесів ліпідної пероксидації з виснаженням чинників ензимної ланки антиоксидантного захисту: супероксиддисмутазної та каталазної активності. Аналогічно більшим було порушення показників системи оксиду азоту зі значним зростанням вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту та сумарної активності синтаз оксиду азоту на тлі зниження рівня L-аргініну.

Вперше виявлено, що поєднання адреналінового пошкодження міокарда та експериментальної пневмонії призводить до більшого дисбалансу співвідношення вмісту Т- і В-лімфоцитів та більшого накопиченням вмісту прозапальних цитокінів. Отриманий результат дозволяє припустити, що гостре ураження нирок за умов поєднаної патології може бути наслідком системної реакції організму на запалення.

Вперше встановлено, що за умов поєднаної патології уведення корвітіну супроводжується вираженою нефропротекторною дією, що супроводжувалося зниженням величин показників протеолізу, пероксидного окиснення ліпідів, метаболітів оксиду азоту, циркулюючих імунних комплексів, прозапальних цитокінів на тлі меншого порушення вмісту інгібіторів протеаз, інтерлейкіну-10, L-аргініну, супероксиддисмутазної та каталазної активності в нирках і крові.

5. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів. Отримані дисертантом результати дають підставу вважати, що поєднане моделювання адреналінового ураження міокарда та експериментальної пневмонії супроводжується вираженим системним впливом з формуванням поліорганного ураження, одним з проявів якого є гостре

ураження нирок. У механізмі цього процесу провідну роль відіграє активізація прозапальних чинників та посилення у нирках вільнорадикальних процесів

Встановлений корегувальний вплив корвітину за умов поєднаної патології, виходячи з механізму дії препарату, додатково підтверджує вагому роль в патогенезі ураження нирок медіаторів запалення, сповільнення синтезу оксиду азоту, виснаження антиоксидантного захисту. З іншого боку, експериментальне обґрунтування ефективності кверцетину за умов поєднаної патології може бути теоретичним підґрунтям застосування цього препарату в комплексній інтенсивній терапії з метою попередження поліорганного ураження, зокрема нирок.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Буковинського державного медичного університету, кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного університету, що підтверджено актами впровадження.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати, наведені в дисертаційній роботі повністю висвітлені у 8 наукових працях, з них – у 3 статтях, які належать до наукових фахових видань України, 2 – в іноземних періодичних виданнях та 3 – у тезах матеріалів науково-практичних конференцій і конгресів.

7. Оцінка структури дисертації. Дисертаційна робота Шклярського Н.В. за змістом і оформленням відповідає Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертацію викладено на 210 сторінках комп'ютерного тексту і проілюстровано 72 рисунками і 20 таблицями. До списку використаних джерел увійшли 189 наукових публікацій.

Анотація дисертації вміщує узагальнену інформацію про зміст дисертації, основні отримані автором результати, їх наукову новизну та практичне значення.

Вступ коротко висвітлює актуальність проблеми, стан її вивчення, мету, завдання, об'єкт, предмет, та методики дослідження, а також інші обов'язкові структурні елементи.

Розділ 1 – огляд літератури вміщує сучасні відомості про епідеміологію, етіологію і патогенез ішемічної хвороби серця та пневмонії. На основі даних літератури дисертантка обґрунтовує доцільність вивчення корвітину за умов патології серця та органів дихання, що відмічає у резюме до даного розділу.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» викладено дизайн дослідження, який дає повну уяву про зміст і хронологічний порядок проведених експериментів, використані моделі, спосіб евтаназії та лабораторних і статистичних досліджень. Обсяг наведеного матеріалу є достатнім для їх подальшого відтворення.

У розділ 3 дисертантом наведено патофізіологічні зміни маркерів імунної системи в крові у морських свинок в різні періоди формування експериментальної пневмонії асоційованої з адреналіновим пошкодженням міокарда та ефективність їх корекції корвітином.

У розділі 4 представлено динаміку цитокінів за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда і експериментальної пневмонії та їх корекція корвітином

У розділі 5 висвітлені показники прооксидантної і антиоксидантної систем у нирках в динаміці розвитку досліджуваної патології, а також результати застосування корвітину.

У розділі 6 наведено показники системи оксиду азоту прооксидантної і антиоксидантної систем у нирках за умов розвитку експериментальної пневмонії асоційованої з адреналіновим пошкодженням міокарда та корекції корвітином.

Розділ 7 стосується ролі процесів протеолізу і антипротеазного

потенціалу в механізмах пошкодження нирок за умов формування експериментальної пневмонії асоційованої з адреналіновим пошкодженням міокарда та їх корекція корвітином.

Кожен розділ власних досліджень вміщує табличні дані абсолютних величин використаних показників, які розподілені за експериментальними групами та термінами досліджень, динаміку їх відносних величин у вигляді графіків, табличних даних, які відображають ефективність застосування корвітину. Усі ілюстрації наочно демонструють отримані дані та вміщують позначки статистично відмінних результатів.

Вкінці кожного розділу наведено резюме із основними результатами, наведеними в розділі, а також посиланнями на власні публікації із загального списку використаних джерел, в яких вони висвітлені.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертант коротко наводить дані про дизайн роботи, окремі результати, дає їм пояснення, виділяє ключові механізми ураження нирок за умов поєднання адреналінового пошкодження міокарда та експериментальної пневмонії, робить припущення і проміжні висновки, що свідчить про його обізнаність у проблемі, які розглядається.

Дисертаційну роботу Шклярського Н.В. завершують шість висновків, в яких відображені ключові результати, які випливають із поставленої мети та завдань дослідження.

Список використаних джерел та додатки оформлено відповідно до існуючих правил.

8. Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

Ознак порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Проведена первинна експертиза на наявність у дисертації плагіату за допомогою відповідного програмного забезпечення свідчить про оригінальність текстових даних, поданих у роботі, що вказує на відсутність академічного плагіату, фальсифікації та інших порушень академічної доброчесності.

Усі ідеї, наукові положення та висновки, наведені в дисертації, належать автору.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Дисертація Шклярського Н.В. відповідає усім вимогам до наукових робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії. В ході роботи з дисертацією виникли окремі зауваження, які носять виключно рекомендаційний характер і не зменшують наукової цінності роботи.

1. В огляді літератури доцільно було б більше звернути увагу на існуючі дані щодо ураження нирок за умов патології серцево-судинної системи та органів дихання.

2. Опис методик в розділі 2 занадто деталізований. Методика визначення показників клітинного імунітету за Чернушенко і Когосовою хоча функціональна, проте на сьогодні має більше історичне значення. Також варто було б обґрунтувати вибір саме критерія Стьюдента для оцінки вірогідності відмінностей.

3. У дисертації хотілося б побачити зведені порівняльні таблиці з наведенням досліджуваних показників окремо за кожною патологією та її поєднанням, що полегшило б сприйняття матеріалу.

4. Завершальний розділ дисертації був би більш вирашним завдяки схемі патогенезу із внеском кожного досліджуваного патологічного процесу у вторинне ураження нирок та місце корвітину в корекції виявлених порушень.

У дискусійному порядку хотілося б почути про таке:

1. Які ключові патогенні фактори викликають вторинне гостре ураження нирок за умов поєднання адреналінового пошкодження міокарда та експериментальної пневмонії? Чи можуть за цих умов страждати інші органи?

2. Як виявлені метаболічні порушення з боку нирок можуть позначитися на її функції?

10. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Шклярського Назарія Володимировича

«Патогенетичні механізми пошкодження нирок за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда та експериментальної пневмонії та їх фармакокорекція» є завершеною науковою працею, в якій дано теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні особливостей порушень протеолітичних процесів, ліпопероксидації, антиоксидантного захисту, антипротеазного потенціалу, системи оксиду азоту в нирках, гуморального і клітинного імунітету, цитокінового статусу в механізмах пошкодження нирок за умов розвитку експериментальної пневмонії і адреналінового пошкодження міокарда.

Робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року (із змінами), а її автор Шклярський Назарій Володимирович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри екстреної та
симуляційної медицини Тернопільського
національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор



А. А. Гудима



завіряю
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

