

## 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 ЛИС Оксани Богданівни «Патогенетичні особливості розвитку іммобілізаційного стресу в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція L-аргініном», подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.51, що утворена згідно з наказом ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 4294-з від 29 грудня 2022 року на підставі рішення Вченої ради (протокол № 5-ВР від 28 грудня 2022 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.**

Дисертаційна робота Лис О.Б. присвячена актуальній темі – вивченню механізмів ураження міокарда за умов іммобілізаційного стресу та адреналінового пошкодження. Актуальність цього дослідження важлива з огляду на значну поширеність серцево-судинної патології, в патогенезі якої попри атеросклероз коронарних судин, артеріальну гіпертензію, ожиріння гіподинамію та метаболічні порушення провідну роль відіграє стрес – як тригер судинної та міокардіальної дисфункції.

Дисертантка справедливо зазначає, що в умовах сучасного урбанізованого суспільства людство постійно стикається з тривалою дією стрес-чиників. На сьогодні переконливо доведено, що саме стресогенні впливи першочергово відображаються на серцево-судинній системі завдяки посиленому утворенню катехоламінів, які здійснюють позитивний хронотропний та інотропний впливи, збільшують потребу міокарда в кисні. Одночасно, надмірний вплив катехоламінів здатний викликати ендотеліальну дисфункцію, що є фактором ризику коронарного атеросклерозу і підвищує ризик некротичного ураження міокарда.

На сьогодні добре вивчені механізми адреналінового ураження міокарда, чому присвячена низка робіт школи патофізіологів Тернопільського медуніверситету. Одночасно є чимало робіт, які стосуються дослідженню механізмів іммобілізаційного стресу. Спільними рисами обох впливів є активація процесів ліпідної пероксидації, виснаження антиоксидантного захисту, посилення деструкції клітинних мембран з формуванням синдрому цитолізу та ендотоксикозу. Недостатньо вивченими



за цих умов є перебіг адреналінового пошкодження міокарда на тлі іммобілізаційного стресу. Таке поєднання, вочевидь, повинно супроводжуватися нашаруванням механізмів обох втручань, що стало робочою гіпотезою дисертантки. Крім цього, за поєднаного впливу недостатньо досліджені особливості системи оксиду азоту, яка з одного боку здійснює захисний вплив на ендотелій судин, володіє судинорозширювальною дією, а з іншого боку може стати потужним прооксидантним чинником. У зв'язку з цим, дисертантка пробує корегувати виявлені порушення донатором оксиду азоту – L-аргініном.

Враховуючи вище сказане, дисертаційна робота Лис О.Б. є актуальною, має вагоме теоретичне і практичне значення, оскільки дозволить глибше зрозуміти патогенез поєднаного впливу іммобілізаційного стресу та адреналінового пошкодження міокарда та дозволить показати корегувальну ефективність L-аргініну.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами**

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідницької роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Патогенетичні особливості перебігу алергічних і запальних процесів, стресу, адреналінового пошкодження міокарду та їх патологічна терапія» (№ державної реєстрації 0116U004503). Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР.

## **3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Лис О.Б. виконана на сучасному рівні і ґрунтується на експериментальному дослідженні, в якому використано 110 білих статевозрілих щурів-самців лінії Вістар із масою тіла 0,18-0,20 г. Формування експериментальних груп, підбір методик є сучасним, відповідає поставленій меті та завданням дослідження і повністю дозволяють їх реалізувати.

У першу групу увійшли інтактні щури. У дослідну групу 2 увійшли щури, яким моделювали іммобілізаційний стрес. У дослідній групі 3 моделювали адреналінове пошкодження міокарда. У дослідній групі 4 моделювали поєднані впливи: викликали іммобілізаційний стрес та моделювали адреналінове пошкодження міокарда. У п'ятій дослідній групі у щурів з іммобілізаційним стресом та адреналіновим пошкодженням міокарда з корегувальною метою застосовували L-аргінін, який вводили



внутрішньом'язово у дозі 150 мг/кг впродовж 5 днів. Дослідження виконували через 1, 3 та 5 діб після втручань.

Проведені експериментальні дослідження проведені відповідно до вимог біоетики та морально-етичних норм, що засвідчено висновком комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 02 від 17.02.2020 року та № 08 від 26 вересня 2022 року) який вводили внутрішньом'язово у дозі 150 мг/кг впродовж 5 днів.

Спектр досліджень включав оцінку стану оксидантних і антиоксидантних процесів, амінотрансфераз, ендогенної інтоксикації, системи оксиду азоту за визначенням вмісту дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази, каталази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, молекул середньої маси, еритроцитарного індексу інтоксикації, стабільних метаболітів оксиду азоту, сумарної активності NO синтаз, L-аргініну у крові та міокарді.

Таким чином, вбрані методики дозволяють у повному обсязі вирішити мету і завдання дослідження та сформулювати висновки, які логічно відображають встановлені дисертанткою закономірності.

Отримані результати статистично оброблені із використанням сучасного програмного забезпечення і відповідають об'єму та характеру проведеного дослідження. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та інструментах.

#### **4. Новизна дослідження та отриманих результатів**

Уперше доведено, що в патогенезі поєднання адреналінового пошкодження міокарда та іммобілізаційного стресу вагому роль відіграє активізація оксидантних процесів на тлі пригнічення антиоксидантної системи з підвищенням вмісту вторинних метаболітів оксиду азоту і сумарної активності NO синтаз на тлі зниження рівня L-аргініну в крові і міокарді особливо на 5-у добу експерименту.

Уперше з'ясовано, що поєднання адреналінового пошкодження міокарда та іммобілізаційного стресу викликає посилення процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації впродовж усіх етапів їх формування з домінуванням на 1-у добу експерименту.

Уперше доведено коригуючий вплив L-аргініну на порушені маркери метаболічних процесів за умов формування адреналінового пошкодження міокарда і іммобілізаційного стресу.

#### **5. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів**



Отримані дисертанткою результати суттєво розширюють існуючі уявлення про локальні і системні прояви адреналінового пошкодження міокарда та іммобілізаційного стресу. Переконливо доведено, що в патогенезі поєднаних впливів вагому роль відіграє порушення в системі оксиду азоту та зниження рівня L-аргініну в крові і міокарді. Отримані результати стали патогенетичним обґрунтуванням застосування L-аргініну в корекції виявлених порушень.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено 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 Д. Галицького, Буковинському державному медичному університеті, кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту, що підтверджено актами впровадження.

#### **6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами дисертаційної роботи надруковано 10 наукових праць. З них 6 статей: 4 статті у фахових виданнях, 1 стаття – у виданні внесеному до науково-метричної бази Scopus, 1 стаття в іноземному періодичному виданні та 4 тези у матеріалах науково-практичних конференціях.

#### **7. Оцінка структури дисертації**

Дисертація Лис О.Б. викладена державною мовою на 185 сторінках друкованого тексту, містить анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, чотири розділи власних досліджень, розділ аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел та додатки. Роботу проілюстровано 20 рисунками та 36 таблицями. Список використаних джерел, що налічує 214 найменувань, з них 113 – кирилицею і 198 – латиницею.

Анотації оформлено згідно з вимогами, вони містять стислу інформацію про основні положення дисертації.

У вступі дисертантка коротко характеризує стан проблеми, доводить її актуальність, формулює невивчені питання, формулює робочу гіпотезу, мету, завдання, зазначає об'єкт та предмет дослідження.

В розділі 1 (Огляд літератури) авторка висвітлює сучасні уявлення про розповсюдження, причини та механізми розвитку ішемічної хвороби серця та стресу, дає характеристику запланованого для досліджуваного лікарського засобу L-аргініну. На закінчення розділу дисертантка формулює основні невивчені питання, що лягли в основу дисертаційної роботи.



В розділі 2 (Матеріали і методи дослідження) автор наводить дизайн досліджень, формування дослідних груп, підбір експериментальних моделей, детально зупиняється на методиках біохімічних досліджень, описує методи статистичного аналізу отриманих результатів.

У розділі 3 наведено результати вивчення прооксидантно-антиоксидантних процесів у крові в динаміці формування експериментального іммобілізаційного стресу та адреналінового пошкодження міокарда в щурів та ефективність їх корекції L-аргініном.

У розділі 4 наведено зміни маркерів ендогенної інтоксикації у крові за умов іммобілізаційного стресу та адреналінового пошкодження міокарда та їх відхилення під впливом корекції

Розділ 5 містить дані про результат впливу іммобілізаційного стресу та адреналінового пошкодження міокарда на динаміку маркерів цитолізу та ефективність їх корекції L-аргініном.

У розділі 6 наведено дані про вплив іммобілізаційного стресу та адреналінового пошкодження міокарда на показники системи оксиду азоту та ефективність корекції виявлених порушень L-аргініном.

Усі розділи ілюстровані таблицями та діаграмами із наведеними результатами та їх статистичної обробки. Усі розділи завершуються проміжними висновками, а також посиланнями на власні публікації, в яких вони висвітлені. Слід відмітити, що результати, які наведені в усіх розділах знайшли своє відображення у статтях або тезах.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» побудований у вигляд дискусії. Дисертантка спершу коротко наводить результати, далі дає їм інтерпретацію, порівнює з результатами інших авторів, робить припущення та висновки..

Шість висновків повністю відповідають поставленим завданням дослідження, в яких спершу формулюється вставлена закономірність чи факт, який дисертантка підтверджує ключовими статистично вірогідними результатами.

Результати досліджень, які наведені у публікаціях відповідають тим, які висвітлені у дисертації.

## **8. Данів про відсутність порушень академічної доброчесності.**

Ознак порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі за допомогою відповідного програмного забезпечення, засвідчила оригінальність текстових даних, поданих у роботі. Це дозволяє



стверджувати про відсутність академічного плагіату, фальсифікації та інших порушень академічної доброчесності.

Усі ідеї та положення, викладені Лис О.Б. у дисертаційній роботі, належать автору.

## **9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота Лис О.Б. за змістом та оформленням відповідає існуючим вимогам. Однак дисертантці варто було б звернути увагу на наступне:

1. В огляді літератури доцільно більше зосередити увагу на спільних механізмах іммобілізаційного стресу та адреналінового пошкодження міокарда.

2. У розділі 2 «Матеріали та методи досліджень» занадто детально описані методики біохімічних досліджень. Доцільніше вказати лише принцип методу та дати посилання на автора.

3. Доречним у роботі було б проведення статистичного порівняння показників дослідних груп щурів із іммобілізаційним стресом, адреналіновим пошкодженням міокарда та їх поєднанням, а також у динаміці між різними термінами спостереження.

4. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі стилістичні вирази.

Усі наведені зауваження носять рекомендаційний і дискусійний характер і не зменшують наукової новизни, теоретичного і практичного значення отриманих автором результатів.

У порядку дискусії хотілося б почути в автора про таке:

1. Як автор трактує використану модель стресу — як патологічний процес чи як прояв загального адаптаційного синдрому?

2. Якими є ключові механізми L-аргініну в контексті отриманого позитивного результату за умов іммобілізаційного стресу та адреналінового пошкодження міокарда?

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

Дисертаційна робота Лис Оксани Богданівни «Патогенетичні особливості розвитку іммобілізаційного стресу в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція L-аргініном» оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним рівнем, теоретичним і практичним значенням, обсягом виконаних досліджень дисертація відповідає вимогам, передбаченим

пунктами 6-8 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 від 12.01.2022 р. № 44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її авторка Лис Оксана Богданівна 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

Гудима А. А.

Особистий підпис \_\_\_\_\_

завіряє

Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

