

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 ГАЛІЙ-ЛУЦЬКОЇ Вікторії Віталіївни «Роль порушень метаболічних та імунних процесів у патогенезі формування експериментального алергічного альвеоліту і іммобілізаційного стресу та їх фармакологічна корекція», подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.096, що утворена згідно з наказом ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Галицького № 590-з від 21.02.2024 року на підставі рішення Вченої ради ЛНМУ імені Данила Галицького №2-ВР від 21.02.2024 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження. Актуальність теми дисертаційної роботи Галій-Луцької В. В. не викликає сумніву. В умовах сьогодення внаслідок зростання числа ксенобіотиків, неконтрольованого вживання ліків, погіршення екологічної обстановки значно зросла у навколишньому середовищі кількість алергенів, здатних в ході власного знешкодження викликати ураження тканин організму. Серед реакцій взаємодії алергену з ефекторами імунної системи помітно виділяються алергічні реакції III і IV типів, патофізіологічна стадія яких супроводжується розвитком низки патологічних процесів. За цих умов органи дихання належать до найбільш вразливих.

Алергічний альвеоліт або гіперчутливий (гіперсенситивний) пневмоніт — захворювання альвеол, інтерстицію легень і термінальних бронхіол імунозапального характеру, спричинене реакціями гіперчутливості III і IV типів, значно поширені в розвинених країнах, їх частота зростає з віком.

Разом з тим, урбанізація суспільства, зростання інформаційного навантаження, суспільні катаклізми, пов'язані з війнами, загрозою тероризму, надзвичайними ситуаціями техногенного і природного характеру сприяють розвитку хронічного стресу, який суттєво модифікує реактивність і резистентність організму.

Дисертаційна робота Галій-Луцької В. В. присвячена дослідженню патофізіологічних особливостей розвитку гіперсенситивного пневмоніту на тлі стресу. Незважаючи на певні здобутки у вивченні такого поєднання, до кінця не встановлено патогенез їх розвитку, особливо за умов поєднаного експериментального алергічного альвеоліту і стресу, викликаного знерухомленням.

Дисертантка бере до уваги порушення імунної системи, цитокінового статусу, оксидантно-антиоксидантного балансу, системи оксиду азоту легень і крові в динаміці досліджуваної патології та оцінює ефективність корекції виявлених порушень комбінованим застосуванням тіотриазоліну і корвітину, які, як показано в ряді попередніх робіт, здатні зменшити прояви патофізіологічних реакцій, зумовлених алергічним альвеолітом.

Все вищесказане зумовлює актуальність та своєчасність дисертаційної роботи Галій-Луцької В. В.

2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація Галій-Луцької В. В. є частиною науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Роль метаболічних та імунних порушень алергічних і запальних процесів, стресу і адреналінового пошкодження міокарда та їх патогенетична терапія» (№ державної реєстрації 0120U105779). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Галій-Луцької В. В. виконана із застосуванням сучасних методів дослідження і ґрунтується на експериментах, в яких використано 118 самців морських свинок з віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Маса тіла піддослідних тварин коливалась в межах 180-210 г. Автор рандомно формує експериментальні групи морських свинок, проводить підбір методик, які повністю дозволяють реалізувати поставлену мету та завдання дослідження.

Усіх піддослідних тварин поділено на п'ять груп: контрольну та чотири

дослідних. Контрольну групу склали інтактні тварини; в дослідній групі 1 морським свинкам моделювали алергічний альвеоліт; в дослідній групі 2 тваринами моделювали іммобілізаційний стрес; в дослідній групі 3 тваринам послідовно моделювали іммобілізаційний стрес та експериментальний алергічний альвеоліт. Морських свинок цих дослідних групи виводили з експерименту під налбуфіновим наркозом через 1, 14 та 24 доби експерименту методом декапітації.

У дослідній групі 4 морським свинкам, яким моделювали алергічний альвеоліт та іммобілізаційний стрес, з метою корекції застосовували корвітин окремо та в поєднанні з тіотриазоліном, які вводили щоденно, починаючи з 14-ї доби експерименту.

В морських свинок забирали кров, легені для біохімічних, імунологічних та імуноферментних досліджень.

Експериментальний алергічний альвеоліт моделювали шляхом внутрішньом'язового введення 0,2 мл повного ад'юванта Фрейнда з наступним виконанням внутрішньовенної ін'єкції 0,2 мл 1 % розчину БЦЖ на 14 та 24 доби.

Експериментальний іммобілізаційний стрес відтворювали шляхом іммобілізації тварин на спині протягом 3 год.

За вмістом дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та супероксиддисмутазою та каталазою активністю і концентрацією церулоплазміну в легенях оцінювали стан прооксидантно-антиоксидантної системи.

Відхилення системи оксиду азоту в легенях оцінювали за вмістом стабільних продуктів оксиду азоту (нітрит- і нітрат-йонів), аргініну і сумарної активності NO синтаз.

Характер відхилень клітинного і гуморального імунітету визначали за змінами вмісту Т і В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, та концентрації цитокінів: фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6 та інтерлейкіну 10.

Як видно, спектр використаних методик є достатнім, щоб зробити висновок про окремі патогенетичні особливості перебігу алергічного альвеоліту

та дослідити ефективність комбінованого застосування корвітину та тіотриазоліну.

Отримані результати статистично оброблені із використанням сучасного програмного забезпечення. Для оцінки вірогідності відмінностей застосовували параметричний критерій Стюдента.

Усі дослідження проведені відповідно до правил біоетики, що засвідчено висновком комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол: № 07 від 26.10.2020 р., № 13 від 15.12.2023 р.).

4. Новизна дослідження та отриманих результатів. Вперше встановлено, що в патогенезі експериментального алергічного альвеоліту, що розвивається на тлі іммобілізаційного стресу, виникає виражений імунний дисбаланс з виснаженням клітинного та безперервною індукцією гуморального імунітету, що виявляється збільшенням вмісту у крові В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів, зменшенням вміст Т-лімфоцитів, з домінуванням вказаних відхилень на 24-у добу. На цьому тлі вперше показано підвищення в крові концентрації прозапальних цитокінів та зниження та вичерпання ресурсу протизапальних цитокіну інтерлейкіну 10.

Вперше за умов досліджуваної патології було доведено виснаження в легенях запасів L-аргініну, накопичення нітрит- і нітрат-іонів та сумарної активності синтаз оксиду азоту.

Вперше дисертантка встановила, що на протязі всього часу формування експериментального алергічного альвеоліту в умовах іммобілізаційного стресу в легенях посилюється активність процесів ліпідної пероксидації та послаблюється активність ензимної системи антиоксидантного захисту та вмісту церулоплазміну.

Важливим здобутком дисертаційної роботи Галій-Луцької В. В. є доведення за умов модельованої патології більшого імуномодулюючого, антиоксидантного і цитокінокоригувального впливу комбінованого застосування тіотриазоліну і корвітину порівняно з окремим використанням корвітину.

5. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів. Отримані дисертантом результати суттєво доповнюють існуючі дані про роль стресу у проявах імунних, цитокінових, прооксидантних та NO-залежних порушень з боку легень за умов алергічного альвеоліту і свідчать про залежність інтенсивності порушень від ступеня імунного дизбалансу, накопичення прозапальних цитокінів, порушення системи оксиду азоту.

Доведена дисертантом ефективність комбінованого застосування корвітину та тіотриазоліну за умов модельованої патології, націлює на доцільність включення цих засобів в комплексну терапію алергічного альвеоліту, особливо за умов супутнього стресу, що вимагає подальших доклінічних досліджень.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено під час навчання на кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного університету, що засвідчено актами впровадження

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць. З них 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 – в іноземних періодичних виданнях, 2 публікації у матеріалах наукових конференцій.

7. Оцінка структури дисертації. Дисертаційна робота Галій-Луцької В. В. оформлена відповідно до вимог, затверджених Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. і складається зі вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалів та методів, чотирьох розділів досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, додатків.

Роботу викладено на 199 сторінках комп'ютерного тексту і проілюстровано 16 рисунками і 48 таблицями. Список використаних джерел налічує 325 найменувань, з них 286 латиницею.

В анотації дисертантка наводить стислу інформацію про основні результати проведеного дослідження.

У вступі, який містить всі необхідні структурні елементи, коротко охарактеризовано актуальність проблеми, стан її дослідження, сформульовано невивчені питання та робочу гіпотезу, а також мету, завдання, зазначено об'єкт та предмет дослідження.

В розділі 1 (Огляд літератури) на основі сучасних даних літератури дисертантка висвітлює сучасні уявлення про епідеміологію, етіологію і патогенез екзогенного алергічного альвеоліту та стресу. Зокрема акцентує увагу на епідеміології, етіології і патогенезі екзогенного алергічного альвеоліту та актуальності проблеми та патогенезі стресу.

В розділі 2 (Матеріали і методи дослідження) описано підхід до формування експериментальних груп, подано детальну їх характеристику та хронологію виконаних досліджень. Дисертантка досить детально наводить застосовані методики дослідження. Вкінці розділу наведено дані статистичного аналізу отриманого цифрового матеріалу.

Розділ 3 розриває особливості змін імунної системи за умов розвитку алергічного альвеоліту і іммобілізаційного стресу та ефективність корекції його порушень корвітином і тіотриазоліном. Сюди увійшов опис динаміки показників Т- і В-лімфоцитів та циркулюючих імунних комплексів.

У розділі 4 дисертантка наводить результати порушень про- і протизапальних цитокінів за умов алергічного альвеоліту та іммобілізаційного стресу, і висвітлює ефективність корекції корвітином у комбінації тіотриазоліном.

Розділ 5 присвячений висвітленню прооксидантних та антиоксидантних механізмів у легенях за умов модельованої патології та наводить результати ефективності корекції корвітином та тіотриазоліном.

Усі розділи власних досліджень проілюстровані таблицями з абсолютними величинами, а також діаграмами величин досліджуваних показників у відсотках відносно контролю, які візуально характеризують патогенні зміни та ефективність запропонованого методу корекції. В усіх таблицях наведені їх

статистичні характеристики, зокрема дані щодо вірогідності відмінностей, на основі яких можна отримати уявлення про достовірність отриманих результатів.

Кожен розділ власних досліджень завершує резюме із узагальненими результатами, наведеними у розділі, а також посиланнями на власні публікації, в яких вони висвітлені. Варто відмітити, що результати, які наведені в усіх розділах, знайшли своє відображення у статтях і тезах доповідей.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» свідчить про глибоке розуміння дисертанткою отриманих результатів та знання теоретичного матеріалу теми в цілому. Спершу дисертантка коротко описує основні отримані результати, далі дає їм інтерпретацію шляхом порівняння з результатами інших авторів, робить припущення та висновки. На основі отриманих нових даних автор розкриває ключові механізми розвитку ураження легень за умов модельованого алергічного альвеоліту на тлі гострого іммобілізаційного стресу та доводить ефективність комбінованого застосування корвітину та тіотриазоліну у корекції виражених порушень.

П'ять висновків, які повністю відповідають поставленим завданням, висвітлюють основні отримані дисертанткою результати та закономірності і підтверджені статистично вірогідними результатами ключових показників.

Список використаних джерел оформлено згідно існуючих вимог за порядком згадування джерел у тексті.

8. Відомості щодо відсутності 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 Галій-Луцькою В. В. в дисертаційній роботі, належать автору.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Галій-Луцької В. В. за змістом та оформленням

відповідає існуючим вимогам. Однак дисертантці слід було б звернути увагу на наступне:

1. Огляд літератури доцільно було б завершити резюме із основними невирішеними питаннями, які лягли в основу дисертації.

2. В розділі «Матеріали та методи досліджень» занадто детально описані застосовані методики досліджень, варто було б зазначити лише їх принцип та дати посилання на автора. Зайвим є детальних опис в цьому розділі фармакологічних властивостей використаних лікарських засобів корвітину і тіотриазоліну.

3. В описі статистичних методів доцільно було обґрунтувати використання параметричного методу оцінки вірогідності отриманих результатів.

4. Не доцільно в кінці роботи зазначати рекомендації щодо наукового і практичного застосування отриманих результатів.

5. У висновках не доцільно наводити посилання на власну публікації, в яких вони висвітлені.

Усі наведені зауваження мають рекомендаційний характер і не впливають на наукову новизну, теоретичне і практичне значення отриманих автором результатів.

У порядку дискусії виникли наступні запитання:

1. Наскільки показовим і доказовим на сьогодні є визначення вмісту Т- і В-лімфоцитів крові за методикою Чернушенко Е. Ф., Когосової Л. С. 1981 року?

2. Який механізм зростання вмісту у крові прозапальних цитокінів Тумор-некротичного фактора α та Інтерлейкіну 6 і зниження вмісту протизапального Інтерлейкіну 10 за умов гіперчутливого пневмоніту і зумовленого знерухомленням стресу?

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

Дисертаційна робота Галій-Луцької Вікторії Віталіївни «Роль порушень метаболічних та імунних процесів у патогенезі формування експериментального алергічного альвеоліту і іммобілізаційного стресу та їх фармакологічна

корекція», є завершеною науковою працею, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні ролі відхилень окремих параметрів клітинного і гуморального імунітету, цитокінового профілю, системи оксиду азоту, процесів ліпопероксидації та функціональної активності антиоксидантних систем в крові і легенях у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту, що розвивається в умовах впливу іммобілізаційного стресу. На підставі проведених експериментів підтверджено потенційну спроможність та перспективу коригування виявлених зрушень параметрів за допомогою поєднаного застосування корвітину і тіотриазоліну.

Робота відповідає всім 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 автор Галій-Луцька Вікторія Віталіївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

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

М
 Д

А.А. Гудима

