



ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України академік НАМН України, д.фарм.н.,

_____ проф. Зіменковський Б.С.

« 12 » _____ 10 2021 року

ВИСНОВОК

ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Небелюка Назарія Михайловича «Патофізіологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином»

здобувача ступеня доктора філософії

за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Згідно з рішенням вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 4-ВР від 29 вересня 2021 р.) у складі голови комісії спільного фахового семінару з попередньої експертизи дисертації, професора кафедри терапії №1 ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, професора Федорова Юрія Володимировича та рецензентів: завідувача кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, професора Лаповець Любов Євгенівни та доцента кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, доцента Колішецької Марти Андріївни, проаналізували результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії Небелюком Назарієм Михайловичем освітньо-наукової програми, індивідуального плану наукових досліджень, ознайомилися з дисертацією та опублікованими науковими працями, які розкривають основний зміст дисертації, заслухали доповідь здобувача у вигляді презентації дисертаційної роботи та відповіді на запитання присутніх на спільному фаховому семінарі кафедр патологічної фізіології, терапії №1 ФПДО, клінічної лабораторної

діагностики, фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 4 від 12 жовтня 2021 року).

Актуальність теми дисертації

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) впродовж багатьох років займають провідне місце за розповсюдженням та смертністю, основною причиною якої є некротичні процеси в міокарді, що виникли як наслідок метаболічних порушень. Смертність в результаті серцевої патології в Україні у 5-6 разів вища ніж в США, Канаді, Великобританії, Франції. В Україні щорічно помирає більше як чотирьохсот тисяч серцевих хворих, що становить більшу половину усіх випадків смерті.

Бронхіальна астма – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке характеризується варіабельною зворотньою бронхообструкцією та гіперреактивністю бронхів – підвищеною чутливістю їх до різних подразнюючих стимулів. Від цієї хвороби страждають від 0,6 до 2% від усіх пацієнтів із захворюваннями органів дихання, у різних країнах нею хворіють від 1 до 10% жителів, загалом у світі хворіє не менше 2% всього населення.

Досить часто бронхіальна астма поєднується з ураженням серцево-судинної системи.

З літературних джерел відомо, супутня патологія докорінно може змінювати фізіологічні процеси в організмі, знижувати його адаптаційні здатності, ефективність лікування, посилювати запальний процес та розвиток ускладнень, погіршувати прогноз захворювання.

На даний час не до кінця є вивчені питання, що стосуються особливостей порушень оксидантних процесів і антиоксидантного захисту, змін в імунній системі та системі цитокінів у крові, міокарді та легеневій тканині в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда і бронхіальної до та після застосування препарату корвітину.

З огляду на це, проблема поєднаної патології – адреналінового пошкодження міокарда і експериментальної бронхіальної є актуальною, гострою і потребує проведення подальших як експериментальних так і клінічних досліджень.

Новизна дослідження та одержаних результатів

На підставі комплексних біохімічних досліджень уперше встановлено патогенетичні особливості порушень оксидантних і антиоксидантних процесів, змін в імунній системі, активності цитокінів у крові, міокарді і легеневій тканині та доведена їхня участь в механізмах розвитку

адреналінового пошкодження міокарда та експериментальної бронхіальної астми.

Уперше з'ясовано, що адреналінова міокардіопатія та бронхіальна астма зумовлює активізацію процесів ліпопероксидації на усіх етапах їх розвитку та компенсаторне зростання показників антиоксидантного захисту – активності супероксиддисмутази, каталази і глутатіонредуктази в міокарді на 1-у і 4-у доби експерименту та подальшим зниженням їх на 18-у і особливо на 25-у доби експерименту.

Уперше показано, що адреналінове пошкодження міокарда поєднане з бронхіальною астмою супроводжується поступовим нагромадженням метаболітів перекисного окиснення ліпідів на тлі пригнічення активності ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи – супероксиддисмутази, каталази і глутатіонредуктази в легеневій тканині, які домінували на 18-у і більш виражено на 25-у добу експерименту.

Уперше виявлено, що в усі періоди розвитку адреналінового пошкодження міокарда і бронхіальної астми відбувалося зростання рівня інтерлейкінів-6 та ФНП- α із зниженням вмісту інтерлейкінів-10 у крові особливо на 25-у добу.

Уперше встановлено, що на усіх етапах (1-а, 4-а, 18-а і 25-а доби) формування адреналінової міокардіопатії і бронхіальної астми спостерігалось зростання В-лімфоцитів та ЦІК в крові на фоні зменшення вмісту Т-лімфоцитів з найбільшим ступенем вираженості змін на 25-у добу експерименту.

Уперше доведено коригуючий вплив препарату корвітину на порушені показники метаболічних процесів (знижується вміст дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, інтерлейкінів-6, ФНП- α , В-лімфоцитів і ЦІК та зростання активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази та інтерлейкінів-10, а також рівня Т-лімфоцитів в крові, міокарді та легеневій тканині) за умов формування адреналінового пошкодження міокарда та бронхіальної астми.

Теоретичне значення отриманих результатів

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Теоретичне значення полягає у поглибленні розуміння патогенезу розвитку поєднаних патологій адреналінового пошкодження міокарда та бронхіальної астми та вплив досліджуваного препарату корвітину на змінені показники вільнорадикального окиснення, антиоксидантної системи, показники стану імунної системи та активності цитокінів в крові, міокарді та легеневій тканині.

Практичне значення отриманих результатів

Результати проведених досліджень розширюють існуючі уявлення про механізми формування адреналінової міокардіопатії та бронхіальної астми. Виражений коригуючий вплив препарату корвітину на показники порушених метаболічних процесів вказує на доцільність його подальшого вивчення та застосування в клініці за умов формування адреналінового пошкодження міокарда і бронхіальної астми та розробки методичних рекомендацій. 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 Д. Галицького, ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного інституту, що підтверджено актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів дослідження, оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні для обґрунтування наукових положень дисертації. Сформульовані в дисертації положення базуються на достатній кількості тварин та використанні сучасних біохімічних, імунологічних, лабораторних методів досліджень. Було проведено експериментальне дослідження на 128 морських свинках (самцях).

Достовірність даних підтверджена достатнім обсягом спостережень та використанням надійних методів статистичної обробки даних.

Первинні матеріали дисертації перевірені комісією, яка була створена наказом ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України № 555-з від 21.02.2014 р. «Про склад комісії з перевірки первинної документації науково-дослідних робіт», у складі: голова – д.мед.н., професор Матешук-Вацеба Л.Р., члени – д.мед.н., професор Зінчук О.М., к.мед.н., доцент Дац І.В. Перевірка первинної документації показала повну вірогідність матеріалів, на вивченні та обробці яких побудована дисертаційна робота. Усі документи оформлені згідно з вимогами, результати досліджень проаналізовані сучасними статистичними методами. Зауважень щодо упорядкування первинної документації немає. При порівнянні узагальнених даних з фактичними матеріалами виявлено їх повну відповідність. Рукопис дисертації отримав позитивну оцінку при перевірці на академічний плагіат.

Наукова обґрунтованість базових положень дисертаційної роботи Небелюка Н.М. за результатами апробації на спільному фаховому семінарі кафедр патологічної фізіології, терапії №1 ФПДО, клінічної лабораторної діагностики, фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України не викликає сумнівів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Усі основні результати і нові наукові положення дисертаційної роботи повністю опубліковані у наукових журналах і висвітлені в матеріалах науково-практичних конференцій. У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації у співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 6 – статті, з яких 4 статті опубліковано в журналах відповідно «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії», 1 стаття у закордонному виданні держави, яка входить до Європейського Союзу; 4 роботи опубліковано у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Конкретний особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Здобувачем самостійно проведений інформаційний і патентний пошук, аналіз наукової літератури з досліджуваної проблеми.

Відповідно до поставленої мети і завдань дослідження, самостійно опанував методики досліджень, провів експерименти, здійснив статистичне опрацювання отриманих результатів. За темою роботи написав дисертацію. Разом з науковим керівником сформулював висновки. Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача. У наукових працях, опублікованих в співавторстві, а також в актах впровадження, які стосуються науково-практичної новизни, викладено дані, що отримані автором в процесі виконання дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації

Основні результати дисертаційної роботи заслухані та оприлюднені на: 4-ох науково-практичних конференціях: міжнародній науково-практичній

конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (Львів, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (Дніпро, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (Львів, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (Львів, 2018).

Згідно з рішенням Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 4-ВР від 29 вересня 2021 р.), дисертація пройшла апробацію на спільному фаховому семінарі кафедр патологічної фізіології, терапії №1 ФПДО, клінічної лабораторної діагностики, фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ (протокол № 4 від 12 жовтня 2021 р.) під головуванням професора кафедри терапії №1 ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, професора Федорова Юрія Володимировича та за участю призначених рецензентів: завідувача кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, професора Лаповець Любов Євгенівни та доцента кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, доктора медичних наук, доцента Колішецької Марти Андріївни, а також запрошених співробітників кафедр патологічної фізіології, терапії №1 ФПДО, клінічної лабораторної діагностики та фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційних досліджень

Усі дослідження проводили згідно принципів біоетики у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001), що підтверджено заключенням членів комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 9 від 31 жовтня 2017 р. та протокол № 7 від

20 вересня 2021 р.).

Матеріали дисертації щодо експериментальних, лабораторних і наукових досліджень тварин відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 29.09.2021 р. (протокол № 4-ВР).

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації

За формою та структурою дисертаційна робота відповідає усім вимогам щодо кваліфікаційної наукової праці. Вона оформлена згідно з вимогами МОН України. У ході обговорення дисертації до неї не було висунуто жодних принципових зауважень стосовно суті роботи.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота здобувача Небелюка Назарія Михайловича на тему «Патофізіологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином» (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Регеда М.С., завідувач кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України) є завершеною науковою працею, у якій наведено результати, які розширюють існуючі уявлення про патогенезу розвитку адреналінової міокардіопатії та бронхіальної астми та коригуючий вплив препарату корвітину на показники порушених метаболічних процесів на підставі вивчення процесів перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, змін в імунній системі, активності цитокінів. Отримані результати дисертаційного дослідження мають наукову новизну і теоретичне значення для охорони здоров'я, зокрема, медицини. Дисертація повністю відповідає вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06 березня 2019 року.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Небелюка Назарія Михайловича на тему: «Патофізіологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином» та наукові публікації, у яких висвітлено основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за

темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих із співавторами (додаток 1), а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару) кафедр патологічної фізіології, терапії №1 ФПДО, клінічної лабораторної діагностики та фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького вважаємо, що робота є актуальною для сучасної охорони здоров'я, зокрема, медицини. Це самостійна завершена праця, з адекватними метою та завданнями, в якій використані сучасні методи біохімічних, імунологічних, лабораторних і наукових досліджень. Дисертаційна робота має наукову новизну, теоретичне та практичне значення для охорони здоров'я. Основні результати дослідження та отримані нові наукові дані, висновки та практичні рекомендації висвітлені в повному обсязі в наукових публікаціях, які зараховані за темою дисертації. Робота виконана з дотриманням вимог академічної доброчесності. Матеріали дисертації щодо біохімічних, імунологічних, лабораторних і наукових досліджень тварин відповідають нормам біоетики, що підтверджено заключенням комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 9 від 31 жовтня 2017 р. та протокол № 7 від 20 вересня 2021 р.).

Дисертаційна робота Небелюка Назарія Михайловича «Патофізіологічні особливості перебігу експериментальної бронхіальної астми в умовах адреналінового пошкодження міокарда та їх корекція корвітином» повністю відповідає вимогам «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 р. та оформлена відповідно вимогам наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 р., і може бути рекомендована до офіційного захисту в разовій спеціалізованій вченій раді.

Комісія рекомендує ректору Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України подати клопотання до МОН України про утворення спеціалізованої Вченої ради для розгляду та проведення разового захисту дисертації Небелюка Назарія Михайловича у такому складі спеціалізованої вченої ради:

Голова разової спеціалізованої Вченої ради: доктор медичних наук, професор Світлик Галина Володимирівна, професор кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів.

Рецензент: доктор медичних наук, професор Лаповець Любов Євгенівна, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Рецензент: доктор медичних наук, доцент Колішецька Марта Андріївна, доцент кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, м. Львів.

Опонент: доктор медичних наук, професор Гудима Арсен Арсенович, завідувач кафедри медицини катастроф і військової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль.

Опонент: доктор медичних наук, професор Роговий Юрій Євгенович, завідувач кафедри патологічної фізіології ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет” м. Чернівці.

**Голова комісії та фахового семінару
з попередньої експертизи дисертації**

професор кафедри терапії №1 ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Федоров Ю.В.

Рецензенти:

завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Лаповець Л.Є.

доцент кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України,
доктор медичних наук, доцент



Колішецька М.А.

Відповідальна за діяльність

разових спеціалізованих вчених рад з присудження ступеня доктора філософії у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України,
доктор фармацевтичних наук, професор



Драпак І.В.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.**• Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. *Одеський медичний журнал*. 2016 № 4 (156). С. 5-8. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

2. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Вплив корвітину на порушені показники перокисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в легенях при експериментальній бронхіальній астмі у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Досягнення біології та медицини*. 2016 № 1 (27). С. 27-30. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

3. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Роль процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в міокарді у патогенезі експериментальної бронхіальної астми. *Вісник наукових досліджень*. 2016 № 2 (83). С. 85-86. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

4. Регеда М. С., **Небелюк Н. М.** Значення вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми та адреналінового пошкодження міокарда. *Медична та клінічна хімія*. 2016 № 2 (67) том. 18. С. 59-62. *(Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).*

5. **Nebelyuk Nazariy.** Effect of corvitin on changes in cytokin levels in the development of experimental bronchial asthma in combination with adrenaline miocardial damage. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, № 2. P. 308–316.

6. Регеда М. С., Любінець Л. А., **Небелюк Н. М.** Роль процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного

захисту в легенях у патогенезі експериментальної бронхіальної астми. *Медичний форум*. 2017 № 12 (12). С. 51-53. (Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

7. Регеда М. С., Любінець Л. А., **Небелюк Н. М.** Зміни рівня циркулюючих імунних комплексів за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми в поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 21-22 квітня 2017 р. Львів. 2017. С. 35-38. (Особистий внесок – самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, написано текст та сформульовано висновки).

8. **Небелюк Н. М.** Зміни рівня Т-лімфоцитів за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 9-10 червня 2017 р. Дніпро. 2017. С. 51-53.

9. **Небелюк Н. М.** Визначення рівня дієнових кон'югатів у легеневій тканині за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 27-28 жовтня 2017 р. Львів. 2017. С. 37-39.

10. **Небелюк Н. М.** Визначення рівня малонового діальдегіду в легеневій тканині за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми у поєднанні з адреналіновим пошкодженням міокарда. *Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики*: зб. матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., 2-3 березня 2018 р. Київ. 2018. С. 82-84.