

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України, директора ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» Гоженка Анатолія Івановича на дисертаційну роботу аспіранта кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України Сарахана Василя Миколайовича «Патогенетично обґрунтована корекція ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті з метою запобігання мікроциркуляторних ускладнень» представлену до захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.007, що утворена наказом МОН України від №1013 від 22.09.2021р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність роботи.

Цукровий діабет (ЦД) – швидко зростаюча пандемічна хвороба, що вражає понад 460 мільйонів пацієнтів по всьому світу. ЦД супроводжується розвитком мікро- та макроангіопатій, що спричинюють високу ступінь інвалідності та смертності хворих. Згідно прогнозам ВООЗ до 2040 року кількість осіб працездатного віку, що страждають на ЦД, збільшиться до 642 мільйонів.

Найсерйозніша небезпечність ЦД пов'язана із ускладненнями, що розвиваються при пошкоджуючій дії на судини. Важливе місце серед хронічних діабетичних ускладнень займає діабетична нефропатія (ДН). На початку ХХ століття проблема розвитку ДН набула драматичних масштабів та на пікові розповсюдження переступила в ХХІ століття. На сьогодні ДН є однією із провідних причин розвитку термінальної ниркової недостатності. До 70-80-х років минулого століття серед хворих на ЦД лікування гемодіалізом потребували в основному пацієнти, що страждали на ЦД 1-го типу (до 90 %) і

невелика частка припадала на хворих на ЦД 2-го типу (до 10 %). Сьогодні ж частка в загальній структурі діалісної терапії в світі не поступається частці хворих на ЦД 1-го типу та складає від 40 до 60 %. Враховуючи, що чисельність хворих на ЦД 2-го типу в 9-10 разів перевищує кількість хворих на ЦД 1-го типу можна зробити висновок, що масштаби «тихої» епідемії термінальної ниркової недостатності будуть перевищувати можливості діалісної служби в усьому світі.

Серед етіопатогенетичних предикторів, які пов'язані із розвитком та прогресуванням ДН виділяють так звані «медіатори» пошкодження тканини нирок: вазоактивні фактори, клітинні фактори росту, кінцеві продукти глікозилювання білків та ліпідів, цитокіни, фактори оксидативного стресу та антиоксидантного захисту. Саме ці «медіатори» за умов хронічної гіперглікемії провокують порушення міжклітинної взаємодії, зміни структури ниркової тканини та підвищення проникності ниркових мембран. Однак, патогенез ДН повністю не з'ясований, що ускладнює інтерпретацію лабораторних досліджень та моніторинг лікування пізніх діабетичних ускладнень.

Не менш доцільним та актуальним є дослідження нових методів патогенетичної корекції мікросудинних уражень на тлі ЦД 2-го типу за рахунок застосування природних антиоксидантів в комплексі з амінокислотами, які б дозволили знизити дозу антидіабетичних (синтетичних) засобів, нейтралізувати побічну дію деяких з них, поліпшити чутливість до інсуліну тканин-мішеней, активізувати регенераційні процеси у β -клітинах підшлункової залози, поліпшити неспецифічну загальну опірність організму тощо.

Отже, багато питань щодо з'ясування патогенетичних механізмів мікроангіопатичних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу недостатньо дослідженні та потребують вдосконалення.

Таким чином, вважаю, що дисертаційна робота В. М. Сарахана є актуальною та важливою для патологічної фізіології, клінічної патологічної

фізіології, клінічної фармакології, терапії та низки споріднених клінічних дисциплін.

2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень, здійснених Одеським національним медичним університетом МОЗ України в межах виконання НДР «Патофізіологічні механізми ендотеліальної дисфункції та порушень системи гемостазу при метаболічному синдромі та патогенетичне обґрунтування їх корекції», (№ державної реєстрації 0115U006687). Термін виконання: січень 2017-грудень 2021 рр.).

Фрагмент цієї роботи, присвячений виявленню ключових ланок у розвитку мікросудинних уражень на тлі ЦД 2-го типу, а також патогенетичному обґрунтуванню ефективності застосування антиоксидантної терапії (біофлавоноїдів) в комплексі з L-аргініном в якості додаткової терапевтичної схеми.

Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті. Побудова та організація роботи логічні та послідовні. Експериментальні дослідження проведено на 114 нелінійних щурах обох статей масою тіла 180-200 г, вирощених у розпліднику віварію Одеського національного медичного університету МОН України. Контролем слугували інтактні щури.

Моделлю ЦД 2-го типу була стрептозотоцинова модель: щурам одноразово внутрішньовенно вводили стрептозоточин дозою 65 мг/кг. Дана модель дозволяє відтворити основні патогенетичні ланки ЦД 2-го типу – порушення секреції та дії інсуліну та розвиток інтолерантності до вуглеводів,

відносна недостатність секреції інсуліну у відповідь на підвищений рівень глюкози та збереження секреторної реакції на неглюкозні секретогени. Для відтворення ДН раціон експериментальних щурів базувався на високожировому харчуванні.

Роботу проведено із застосування принципів, які пройшли державний метрологічний контроль. Матеріали, використані в дисертаційній роботі, повністю відповідають вимогам, що висуваються до первинної документації, розглянуті та затверджені комісією з етичних питань та біоетики. Методи дослідження описані в роботі повністю відповідають меті і завданням дослідження.

Процедури на тваринах, а також виведення тварин з експерименту (шляхом миттєвої декапітації) проводили згідно з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 18.03.1986 р.), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», а також відповідно до принципів, викладених в методичних рекомендаціях Національного Комітету з питань біоетики при Президії НАН України, Комітету з біоетики при Президії НАН України, біоетичної експертизи до клінічних та інших наукових досліджень, які виконуються на тваринах (Київ, 2001).

Наукові положення та висновки, представлені у дисертаційній роботі, базуються на об'єктивному фактичному матеріалі. Висновки носять науково-доказовий характер, логічно випливають з матеріалів дослідження і цілком відповідають поставленій меті.

Статистичне опрацювання результатів проводили за критерієм Стьюдента. Побудову графіків здійснювали за допомогою програми Microsoft Office Excel-2007.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше було

обрано спеціальний комплексний підхід до дослідження механізмів формування ендотеліальної дисфункції та її ролі в гемодинамічних і біохімічних порушеннях в нирках на тлі ЦД 2-го типу. Автором наукової роботи виявлено, що ендотеліальна дисфункція має системний характер в розвитку окисного стресу та порушень, пов'язаних із змінами гомеостазу оксиду азоту.

Дисертантом також доведено, що однією із ключових ланок в розвитку ДН є зміна рівнів про- та протизапальних цитокінів, а також гострофазових білків. Встановлено, що гіперерзистинемія асоціюється із підвищеним рівнем С-реактивного білка та фібриногену, в той час як ЦД 2-го типу є патогенетичною основою для підвищення рівня резистину та білків гострої фази.

Автором визначено, що застосування комплексної терапії біофлавоноїдів та L-аргініну протягом 30 діб є ефективним для профілактики та лікування хронічних ускладнень ЦД 2-го типу, що пояснюється впливом компонентів терапії на патогенетичні ланки розвитку ДН: ендотеліальну дисфункцію, рівень прозапальних цитокінів та гострофазових білків, а також систему антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів.

5. Теоретичне значення отриманих результатів. Дисертантом поглиблено існуючі уявлення про патогенез хронічних мікросудинних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу (зокрема, ДН).

Отримані дані свідчать про можливість та доцільність використання біофлавоноїдів та амінокислоти з L-аргініну з метою профілактики та своєчасної фармакокорекції мікросудинних порушень на тлі ЦД 2-го типу вже на ранніх етапах їх прогресування, що має важливе значення для всіх галузей практичної охорони здоров'я.

6. Практичне значення одержаних автором дисертації результатів.

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Її результати мають практичне значення і можуть використовуватися при викладанні

патологічної фізіології студентам вищих навчальних медичних закладів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в науково-педагогічний процес на кафедрах патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль), Одеського національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Одеса), Харківського національного медичного університету (м. Харків), Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ), Національного фармацевтичного університету (м. Харків); матеріали використовуються в науково-практичній діяльності Державного підприємства Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України (м. Одеса).

Клінічна спрямованість висновків дисертаційної роботи щодо профілактики та лікування мікроангіопатичних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу дозволяє рекомендувати отримані сукупні результати до практичного використання в терапевтичних закладах та інших відділеннях обласних та міських лікарень, де лікування проходять пацієнти із хронічними діабетичними ускладненнями.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційної роботи апробовані на 4 наукових конференціях та з'їздах за фахом роботи. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 7 наукових праць, зокрема, 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття в іноземному виданні, яке внесено до наукометричних баз.

8. Структура і зміст дисертації. Дисертаційна робота Сарахана В.М. побудована традиційно, виконана відповідно до загальноприйнятої форми у відповідності до вимог МОН України. Робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису

матеріалів і методів досліджень, 4-х розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота викладена на 147 сторінках машинописного тексту, містить 9 таблиць, 23 рисунки. Список літератури складається зі 227 літературних джерел, в тому числі 97 – кирилицею та 130 – латиницею.

У **вступі** обґрунтовується актуальність досліджень, чітко сформульована мета роботи, поставлені завдання дослідження. Досить повно представлені дані про наукову новизну і практичну значимість результатів досліджень. Відображені дані про рівень реалізації і впровадження наукових розробок, а також особистий внесок дисертанта у здійсненні наукових досліджень. Детально представлені посилання на роботи у відповідному напрямку досліджень.

У **першому розділі** проведений ретельний аналіз літератури з проблеми пізніх ускладнень ЦД 2-го типу та містить 4 підрозділи, в яких висвітлені питання щодо дисфункції ендотелію та концепцію системного та локального запалення в розвитку діабетичної нефропатії. Автор аналізує епідеміологічні аспекти, етіологічні чинники та механізм розвитку ДН.

У **другому розділі** дисертант детально описує матеріали й методи дослідження. Описує, що дослідження проведені на 114 нелінійних щурах обох статей масою тіла 180-200 г. Контролем слугували інтактні щури. Автор детально описує застосовані ним патофізіологічні, фармакологічні, гематологічні, біохімічні методики та використане обладнання, а також статистичні методи оцінки достовірності одержаних результатів.

У **третьому розділі** представлені результати дослідження особливостей функціональної активності нирок у щурів з експериментальною ДН на тлі ЦД 2-го типу.

Четвертий розділ присвячений комплексному вивченню показників ендотеліальної дисфункції – змінам рівня ендотеліну-1 та фактора фон

Віллебранда та оцінці біохімічних маркерів: індукцибельної NO-синтази та ендотеліальної NO-синтази при ДН на тлі ЦД 2-го типу.

В п'ятому розділі автором описані дослідження співвідношення проти- та протизапальних цитокінів та функціональний стан антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів при ДН на тлі ЦД 2-го типу.

В шостому розділі наведено дані щодо доцільності застосування біофлавоноїдів в комплексі з L-аргініном з метою патогенетичної корекції ДН на тлі ЦД 2-го типу. Дисертантом проведена оцінка можливостей терапії в корекції ендотеліальної дисфункції; наведена ефективність досліджуваної терапії на рівень проти- і прозапальних цитокінів, гострофазових показників, показники системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантний захист.

Всі розділи експериментальних досліджень є достатньо обґрунтованими та інформативними. Автором на високому науковому рівні описано всі результати наукових досліджень та вирішено поставлені завдання роботи.

Висновки дисертаційної роботи відображають отримані результати, повною мірою відповідають меті та завданням дослідженням, є лаконічними, завершеними та інформативними.

Вважаю, що дисертаційна робота описана методично вірно, враховуючи чинні вимоги ДАК МОН України.

9. Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам. Основні теоретичні та наукові положення дисертаційної роботи відображені в анотації в повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності.

10. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення. Отримані результати дисертаційної роботи не викликають сумнівів. В ході рецензування виниклі наступні зауваження:

- в дисертаційній роботі зустрічаються окремі стилістичні помилки

та повторення;

- бажано б було більш детально описати модель діабетичної нефропатії;
- бажано було б дати назви, серії, термін придатності тест систем для досліджуваних показників.

Але зазначені недоліки не мають принципового значення і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Також хотілося б у порядку дискусії почути відповідь дисертанта на такі **запитання:**

1. Чим на Вашу думку визнані більш значні порушення ендотелію нирок при ЦД?

2. Як Ви можете пояснити патогенетичний зв'язок змін системи антиоксидантного захисту, перекисного окиснення ліпідів та ендотелію при мікроангіопатичних ускладненнях на тлі цукрового діабету 2-го типу.

3. З якою метою Вами для патогенетичної корекції діабетичної нефропатії, окрім природних антиоксидантів, було використано L-аргінін?

11. Висновок. Дисертаційна робота Сарахана Василя Миколайовича на тему: «Патогенетично обґрунтована корекція ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті з метою запобігання мікроциркуляторних ускладнень» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» виконана на сучасному науковому та методичному рівні при науковому керівництві доктора медичних наук, професора Савицького Івана Володимировича, є завершеною, кваліфікованою, самостійною науковою працею. Отримані нові, обґрунтовані, достовірні результати, сукупність яких містить нове вирішення актуальної проблеми сучасної патологічної фізіології.

За актуальністю теми, обсягом проведених досліджень, викладеним

матеріалом, обґрунтованістю висновків, науковою новизною і практичним значенням дисертація повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» а її автор – Сарахан Василь Миколайович – заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,

заслужений діяч науки і техніки України,

директор ДП «Український науково-дослідний інститут

медицини транспорту МОЗ України»



А. І. Гоженко

Підпис

підтверджую
Учений секретар ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

