

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, професора кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця Зяблицева Сергія Володимировича 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» представлена до захисту у 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.

Незважаючи на суттєві досягнення в терапії, цукровий діабет (ЦД) викликає зацікавленість у багатьох науковців у зв'язку із недостатнім вивченням. Згідно прогнозам ВООЗ до 2040 року кількість осіб, що страждають на ЦД віком 20-79 років, збільшиться до 642 мільйонів. Найсерйозніша небезпечність ЦД пов'язана із ускладненнями, що розвиваються при пошкоджуючій дії на судини, зокрема діабетична нефропатія (ДН), яка розвивається в 20,1 % пацієнтів, що страждають на ЦД 1-го типу та 6,3 % - ЦД 2-го типу.

На сьогодні патогенез діабетичних мікросудинних ускладнень повністю не з'ясований. Численні праці вітчизняних та зарубіжних науковців свідчать про те, що причиною розвитку прогресивного ушкодження судин є гіперглікемія (каскад метаболічних порушень з пошкодженням органів-мішеней), яка, в свою чергу, призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, дисбалансу в системі про- та протизапальних цитокінів, антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів. Однак закономірності їх змін вивчені не в повному об'ємі,

що ускладнює інтерпретацію діагностики, а, отже, моніторингу та прогнозуванню даного мікроангіопатичного діабетичного ускладнення.

Не менш доцільним та актуальним є вивчення нових комбінованих засобів природного походження у комплексі з амінокислотами, які б могли застосовуватися як допоміжна терапія, що дозволило б 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.

Таким чином виконане дисертантом комплексне дослідження, спрямоване на з'ясування в експерименті взаємозв'язку змін показників, що характеризують ендотеліальну дисфункцію, систему антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів, співвідношення про- та протизапальних цитокінів при ДН на тлі ЦД 2-го типу, а також патогенетичне обґрунтування ефективності застосування біофлавоноїдів в комплексі з L-аргініном є актуальним і перспективним науковим завданням для уточнення патогенезу, а також пошуку нових підходів до діагностики і терапії захворювання.

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

Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Одеського національного медичного університету, як частина науково-дослідницької роботи кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології «Патофізіологічні механізми ендотеліальної дисфункції та порушень системи гемостазу при метаболічному синдромі та патогенетичне обґрунтування їх корекції», (№ державної реєстрації 0115U006687). Строк виконання: січень 2017-грудень 2021 рр.). Тема «Патогенетично обґрунтована корекція ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті з метою запобігання мікроциркуляторних ускладнень» затверджена на засіданні вченої ради ОНМедУ 07.12. 2017 року.

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

Дисертаційна робота Сарахана В.М. є цілісним науковим дослідженням, що базується на узагальненні даних літератури і власних результатах, одержаних автором. Дисертація побудована і організована логічно і послідовно. Застосовані патофізіологічні, гематологічні та біохімічні методи досліджень, методи статистичної комп'ютерної обробки одержаних результатів є сучасними, достатніми та інформативними для вирішення поставлених завдань.

Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо положень Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes, закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р.

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

4. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором вперше в роботі використаний комплексний підхід щодо дослідження механізмів формування ендотеліальної дисфункції та її ролі в гемодинамічних і біохімічних порушеннях в нирках на тлі ЦД 2-го типу. Встановлений системний характер окисного стресу та порушень, пов'язаних із змінами гомеостазу оксиду азоту за цих умов, патогенетичною основою яких, є ендотеліальна дисфункція.

Дисертантом доведено, що однією із ключових ланок в розвитку ДН є зміна рівнів цитокинового профілю та гострофазових білків крові. У дисертаційній роботі встановлено, що гіперерзистинемія асоціюється із підвищеним рівнем С-реактивного білка та фібриногену. ЦД 2-го типу є патогенетичною основою для підвищення рівня резистину та білків гострої фази. Виявлені зміни ферментативної активності еритроцитів у щурів з ДН в значній мірі обумовлені зсувами індукцибельної NO-синтази.

Автором розроблений новий методологічний підхід, направлений на відновлення функції ендотелію, пригнічення рівнів прозапальних цитокинів та гострофазових білків, а також врівноваження системи антиоксидатного захисту та перекисного окиснення ліпідів, який полягає у застосуванні в якості додаткової терапії БАД з антиоксидантними властивостями в комплексі з L-аргініном протягом 30 діб.

5. Теоретичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи дають можливість розширити сучасні уявлення про патогенез мікросудинних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу, обґрунтовуючи новий, більш ефективний методологічний підхід до корекції мікроангіопатій із застосуванням комплексу біофлавоноїду (кверцетину) та амінокислоти з L-аргініну з метою профілактики та своєчасної фармакокорекції порушень вже на ранньому етапі захворювання.

6. Практичне значення одержаних автором дисертації результатів.

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Її результати мають практичне і можуть використовуватися при викладанні патологічної фізіології студентам вищих навчальних медичних закладів.

Нові теоретичні положення роботи використовуються в учбовому процесі на кафедрах патофізіології 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).

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових робіт, в тому числі 3 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття у закордонному науковому періодичному виданні (Польща), 4 тез в матеріалах конференцій, конгресів і з'їздів.

8. Структура і зміст дисертації. Дисертація Сарахана В.М. викладена державною мовою на 151 сторінках машинописного тексту та складається з анотації українською і англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Список використаної літератури містить 227 посилань (з них 97 – кирилицею, 130 – латиницею). Робота містить 9 таблиць та 21 рисунок.

У вступі автором викладено актуальність наукового напрямку, мета і завдання, методи дослідження, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, зв'язок роботи з плановою НДР, описано особистий внесок здобувача у виконанні дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені кількість публікацій за матеріалами дисертації, її обсяг та структура. Дисертант досить повно відобразив сутність і стан наукової проблеми та її значущість, підстави та вихідні дані для розроблення теми, обґрунтував необхідність проведення дослідження за темою дисертаційної роботи.

Розділ 1. Огляд літератури складається із 4 підрозділів, в яких висвітлено дані сучасної літератури по тим проблемам, що в подальшому будуть розроблятися автором. У першому підрозділі автор наводить дані щодо сучасних поглядів на патогенез хронічних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу. У другому підрозділі автор аналізує епідеміологічні аспекти, етіопатогенез ДН; у третьому – розглядає ендотеліальну дисфункцію, як ключову ланку в розвитку ДН. Четвертий підрозділ присвячений розгляду концепції системного та локального запалення в патогенезі ДН.

Розділ 2. У другому розділі «Матеріали і методи досліджень» дисертант обґрунтовує принципи формування експериментальних груп щурів, описує застосовані ним патофізіологічні, фармакологічні, гематологічні, біохімічні методики та використане обладнання, а також статистичні методи оцінки достовірності одержаних результатів.

Розділ 3. Третій розділ поділений на 3 підрозділи. В першому підрозділі описується динаміка фізіологічних показників лабораторних тварин при діабетичній нефропатії на тлі ЦД 2-го типу. Другий підрозділ містить дані щодо зміни біохімічних показників крові при ДН на тлі ЦД 2-го типу. Третій підрозділ присвячений дослідженню структурно-функціонального стану нирок за умов хронічної гіперглікемії.

Розділ 4. У четвертому розділі наведені дані комплексного вивчення показників ендотеліальної дисфункції – однієї із ключових ланок патогенезу мікросудинних ускладнень ЦД 2-го типу. Четвертий розділ розділений на два підрозділи. В першому підрозділі описуються зміни рівня ендотеліну-1 та фактора фон Віллебранда при ДН на тлі ЦД 2-го типу. Другий підрозділ зосереджується на оцінці біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції: індукційної NO-синтази та ендотеліальної NO-синтази при ДН.

Розділ 5. У п'ятому розділі наведені дані дослідження співвідношення проти- прозапальних цитокінів та функціональний стан антиоксидантного захисту при ДН на тлі ЦД 2-го типу. П'ятий розділ розділений на 4 підрозділи.

В першому підрозділі описано зміни рівнів проти- і прозапальних цитокінів у щурів з ДН. У другому підрозділі – проаналізовані зміни рівнів гострофазових білків при ДН. У третьому підрозділі зосереджені результати дослідження системи антиоксидатного захисту та перекисного окиснення ліпідів при ДН на тлі ЦД 2-го типу. Четвертий підрозділ присвячений визначенню активності ферментної системи глутатіону в еритроцитах.

Розділ 6. У шостому розділі доведено доцільність застосування антиоксидантної терапії та L-аргініну з метою патогенетичної корекції ДН. Даний розділ містить 3 підрозділи. В першому підрозділі проведена оцінка можливостей терапії в корекції ендотеліальної дисфункції у щурів з ДН. У другому підрозділі описано ефективність проведеної терапії на рівень проти- і прозапальних цитокінів, гострофазових показників при ДН. Третій підрозділ присвячений вивченню впливу антиоксидантної терапії та L-аргініну на показники системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантний захист.

Розділи результатів власних досліджень є ґрунтовними, інформативними, ретельно описаними. Суттєвих зауважень немає.

У розділі **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** дисертантом представлено змістовний і глибокий аналіз отриманих результатів роботи порівнюючи їх із результатами інших дослідників, після чого автором висловлюється власна точка зору, завдяки чому і формується практична значущість отриманих результатів.

Висновки дисертації сформульовані конкретно, чітко та повністю відповідають завданням дослідження та основному змісту одержаних результатів роботи. Список використаних літературних джерел містить остатню кількість вітчизняних та закордонних авторів, складений грамотно, згідно вимогам бібліографічного опису.

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

10. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданнями, в яких вірно обрані методологічні і методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

При рецензуванні дисертації виникли наступні зауваження:

1. Подекуди зустрічаються не досить вірні, з точки зору стилістичної побудови, фрази.

2. Висновки відповідають завданням дослідження, але вони насичені фактами. Можливо б доцільно було викласти висновки більш лаконічно.

Але ці вищевказані зауваження не є принциповими та не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

Під час аналізу виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Які переваги застосування як додаткової терапії антиоксидантів природного походження над синтетичними?

2. Відомо, що хронічна гіперглікемія призводить до розвитку оксидативного стресу. Чим ще, на Вашу думку, можна пояснити тенденцію до змін показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи при мікроангіопатичних ускладненнях?

11. Висновок. Дисертація Сарахана Василя Миколайовича є завершеною науковою працею, що містить наукові положення, нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, вирішує важливу науково-практичну проблему медицини, а саме: дослідження патогенетичних ланок пізніх мікроангіопатичних ускладнень на тлі ЦД 2-го типу, а також розробка патогенетично обґрунтованого підходу до ефективної корекції даних станів.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим що здобувач набув достатньо теоретичних знань, умінь і навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі дослідницької діяльності, оволодів методологією наукової та педагогічної діяльності, провів власне наукове дослідження результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином дисертаційна робота Сарахана Василя Миколайовича «Патогенетично обгрунтована корекція ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті з метою запобігання мікроциркуляторних ускладнень» 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 заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:
професор кафедри патофізіології
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця
доктор медичних наук, професор

С.В. Зябліцев

