

ВІДГУК

на дисертацію Олійник Юлії Михайлівни

“Механізми ушкодження та регенерації тканини печінки і нирок щурів в умовах хронічного токсичного ураження тетрахлорметаном і етанолом, шляхи корекції”, представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.067, що утворена згідно з наказом в.о. ректора Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 26 від 22 лютого 2023 року на підставі рішення Вченої ради

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 103 від 21 лютого 2023 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. Ступінь актуальності обраної теми.

Актуальність проведеного дослідження не викликає жодного сумніву, оскільки, з одного боку роль печінки в організмі важко переоцінити. Від печінки залежить метаболізм усіх речовин та підтримка гомеостазу, вона бере участь у травленні, дезінтоксикаційних і екскреторних процесах, а також має гормональні та кровотворні функції, які безумовно відіграють важливу роль у всіх інших фізіологічних та патологічних процесах організму. З іншого боку, як основний детоксикаційний орган печінка постійно піддається впливу токсичних ксенобіотиків. За статистикою у осіб, які регулярно зловживають алкогольні напої (це більше 40 г алкоголю щоденно впродовж більше 8 років), існує лінійна кореляція між кількістю та тривалістю прийому алкоголю та розвитком патологічних змін печінки. В подальшому розвивається стеатоз печінки (у більше 90% пацієнтів), який переходить в алкогольну хворобу печінки (у середньому в третині пацієнтів – 10-35%), а у 10–20% таких хворих виникає цироз печінки, при якому існує велика імовірність виникнення гепатоцелюлярної карциноми (Jackson W., 2021).

Водночас, не у всіх осіб, які регулярно зловживають алкогольні напої, виникають захворювання печінки, що вказує на залучення інших факторів у їх розвитку, зокрема стать (у жінок більший ризик), генетичні фактори, ожиріння, вірусні гепатити, інші гепатотропні отрути тощо. При цьому патофізіологія ураження печінки при дії багатьох гепатотоксинів не є

повністю з'ясованою (Merck, 2023), що вказує на необхідність детального дослідження механізмів ушкодження та регенерації печінки при поєднаній дії алкоголю та інших гепатотоксинів як з метою своєчасної діагностики токсичних гепатитів, їх профілактики, так і розробки нових напрямків патогенетично обґрунтованих методів лікування.

Більше того, на тлі тяжкої патології печінки внаслідок портальної гіпертензії і пов'язаним з цим зменшенням ефективної клубочкової фільтрації може розвиватися гостре пошкодження нирок, навіть за відсутності хвороби нирок. Такий стан характеризується як гепаторенальний синдром, який уперше описаний ще 90 років тому після оперативного втручання на жовчних шляхах (Helwig K., Schutz C., 1932). За епідеміологічними даними частота гепаторенального синдрому становить 10% серед усіх госпіталізованих хворих із цирозом печінки та асцитом, а щорічний ризик його виникнення у таких пацієнтів досягає 20% (Таран О. І., 2014). Водночас, гепаторенальний синдром залишається малодослідженим, що обмежує можливості його адекватного лікування. При цьому складність лікування гепаторенального синдрому полягає в його блискавичному розвитку та характеризується несприятливим прогнозом із високою летальністю пацієнтів без надання ефективної допомоги (відновлення функцій печінки), а також через неефективність консервативного лікування.

Отже, вивчення деструктивних процесів у печінці, а також в іншому важливому органі елімінації ксенобіотиків та продуктів патологічних процесів в організмі — нирках, дослідження факторів системної реакції організму щодо механізмів пошкодження і регенерації гепато- і нефроцитів, пошук патогенетично обґрунтованих шляхів корекції патологічних змін при токсичному гепаторенальному синдромі є безумовно актуальним і перспективним як для теоретичної, так і практичної медицини.

Все зазначене вище зумовлює та підтверджує актуальність обраної теми дисертаційного дослідження Олійник Ю. М., визначають її доцільність та вагомість з точки зору як наукового, так і практичного значення.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація запланована та виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова в рамках планової НДР кафедри патологічної фізіології «Вплив гуморальних факторів на механізми розвитку патологічних процесів у печінці, спричинених дією екзо- та ендогенних чинників, та при їх корекції» (№ державної реєстрації 0116U007973), а дисертант є співвиконавцем вказаної роботи.

Належний науковий рівень кваліфікаційної роботи забезпечений дотриманням усіх вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії як на етапі її планування, так і на етапі її безпосереднього виконання – від обрання актуальної теми, визначення мети і конкретних завдань роботи, обрання методів досліджень, ретельною обробкою та аналізом результатів досліджень з їх порівнянням із сучасними даними літератури, достовірною статистичною обробкою та узагальненням отриманих результатів. Усі прилади, що використовувались у ході наукового дослідження, підлягали систематичному метрологічному контролю. Загалом дисертація виконана на високому науково-методичному рівні відповідно до вимог стосовно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Вагомість та достовірність, новизна отриманих результатів підтверджується високим рівнем публікацій здобувача – загалом опубліковано 24 наукові роботи, з них вісім статей, з яких 5 – у фахових наукових журналах України, 2 – у закордонному наукометричному виданні, отримано 1 патент України на корисну модель. Публікації у вигляді 15 тез доповідей видані в матеріалах фахових вітчизняних і закордонних наукових форумів різного рівня.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Серед важливих нових даних щодо патогенезу токсичного гепаторенального синдрому в роботі виявлено, що сигнальні молекули

інсуліноподібний фактор росту-1 і трансформуючий фактор росту β беруть участь в розвитку фіброзу і апоптозу в печінці і нирках. При цьому застосований для патогенетичної корекції інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприл проявляє антифіброгенну і антиапоптотичну дію в печінці і нирках, зменшуючи розвиток запального процесу, фіброзу і некрозу в цих органах.

Разом з цим, лізиноприл значно перевершує гепато- і нефропротективні ефекти препарату порівняння глутаргіну при змодельованому токсичному гепаторенальному синдромі, одночасно проявляючи антипроліферативну активність гепатоцитів і навпаки посилюючи проліферацію нефроцитів. Таким чином, дисертаткою вперше доведена помітна гепато- і нефропротективна ефективність лізиноприлу в корекції виявлених порушень за токсичного алкогольно-тетрахлорметанового гепатиту. Опубліковані праці повністю відображають зміст роботи, засвідчують апробацію матеріалів дисертації, яка зроблена на 15 конференціях і конгресах.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Слід зазначити, що експеримент є одним із найважливіших елементів практики і тому виступає як основа формування гіпотез і теорії і, разом з тим, це – критерій істинності теоретичних знань. Тому теорія є завжди визначальною стороною експерименту.

Експериментальне дослідження виконано Олійник Ю. М. на достатній кількості матеріалу – на 96 нелінійних білих статевонезрілих самицях щурів, масою 60-80 г. Тут виникає запитання: «Чому дисертантка обрала саме самок, а не самців?». Справа в тому, що вибір статі тварин зумовлений більшою вразливістю печінки до дії алкоголю у самок порівняно з самцями. У роботі використано комплекс експериментальних, біохімічних, імуноферментних, морфологічних, цитофлуориметричних і математико-статистичних методів досліджень як класичних, так і сучасних, що дозволило досягнути поставленої мети та розв'язати чотири завдання на сучасному методичному рівні, і, в

цілому, дало можливість здобувачці отримати вірогідні результати, дійти обґрунтованих чотирьох висновків.

Установлені факти проілюстровані високоінформативними рисунками і таблицями з опрацьованими методами статистичного аналізу цифровими даними, що сукупно є доказовим підтвердженням проведених досліджень, наочно демонструють їх матеріал та отримані наукові дані, підкреслюють високий рівень обґрунтованості дисертаційних положень, чітко відображають патофізіологічні перетворення предмету досліджень та формують уяву щодо структурно-функціональних змін у досліджених органах та їхньої корекції за допомогою лізиноприлу та L-аргініну L-глутамату (у вигляді препарату «Глутаргіну»). Зазначене вище дає підстави стверджувати про вірогідність отриманих результатів та обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих у дисертаційному дослідженні.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Під час виконання дисертаційного дослідження здобувач показала належне володіння методологією наукової діяльності як на етапі планування, так і під час безпосереднього виконання досліджень. Авторкою самостійно проведений патентно-інформаційний пошук та огляд літератури, особисто опановано методи запланованих досліджень, самостійно проведено всі експериментальні дослідження, здійснено забір матеріалу для лабораторних досліджень, опрацьовано і описано результати експериментів.

На основі отриманих даних написано й підготовлено до друку наукові публікації. Вважаю, що поставлене у дисертації наукове завдання виконане повністю та відповідно до вимог до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Проведені експериментальні дослідження дозволили авторці визначити окремі важливі патогенетичні закономірності розвитку токсичного гепатиту з переходом в гепаторенальний синдром за умов алкогольно-тетра-

хлорметанової інтоксикації, поглибити знання щодо сутності порушень функцій печінки при алкогольній хворобі печінки. З'ясовані здобувачем нові патогенетичні ланки пошкодження печінки і нирок при токсичному гепаторенальному синдромі розширюють уяву про патогенез останнього та відкривають шляхи лікування токсичного гепатиту, профілактики токсичного гепаторенального синдрому за допомогою препаратів із цитопротекторними властивостями, зокрема інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту.

Отримані позитивні результати стосовно патогенетичної ефективності лізиноприлу при експериментальному токсичному гепатиті дають підстави для подальшої клінічної апробації нових схем лікування і профілактики токсичного ураження печінки та гепаторенального синдрому. Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в практику наукових досліджень та навчальний процес на кафедрах трьох медичних вишів України.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Виклад матеріалу в дисертації послідовний та логічний, написаний українською мовою, структурно відповідає існуючим вимогам. Зміст роботи викладений на 184 сторінках комп'ютерного друкованого тексту, а основний зміст роботи надруковано на 132 сторінках. При оформленні дисертації Олійник Ю. М. скористалася загально-прийнятими рекомендаціями: робота складається з анотацій, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертаційна робота проілюстрована 43 рисунками і 14 таблицями. Список використаної літератури включає 317 джерел, з них 106 надруковано кирилицею, 211 – латиницею.

У вступі дисертаційної роботи авторкою чітко обґрунтовано і сформульовано мету і завдання, методи експериментального підходу до вирішення поставлених завдань, новизну отриманих результатів і їхнє практичне значення, форми оприлюднення і впровадження в практику та особистий внесок здобувачки.

У розділі «Огляд літератури» дисертантка описує та узагальнює сучасні знання щодо токсичності етанолу і тетрахлорметану, механізми пошкодження печінки і нирок за дії цих токсикантів, літературні відомості про роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та інших сигнальних систем у механізмах розвитку і прогресування хронічних захворювань печінки, а також звертає увагу на сучасні напрямки фармакотерапії фіброзу печінки. Розділ завершується підсумовуючим резюме щодо наукових досягнень у цьому напрямку та перспектив і необхідності подальших досліджень.

У розділі, що стосується матеріалу і методів дослідження, дано обґрунтування відбору експериментальних тварин, а також їх розподілу на дослідні групи. Описано спосіб моделювання хронічного алкогольно-тетрахлорметанового токсичного гепатиту, обґрунтовано препарати, дози та спосіб корекції хронічного токсичного гепатиту за допомогою інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту лізіноприлу та метаболітотропного препарату L-аргініну L-глутамату («Глутаргін»). Використані методи досліджень відповідають сучасному рівню, достатньо інформативні, ґрунтуються на принципах наукової доказовості і достовірності.

Основна частина дисертації викладена в третьому-п'ятому розділах власних досліджень. Третій розділ присвячено питанням, які стосуються вивчення особливостей розвитку фіброзу в печінці і нирках на підставі оцінки біохімічних маркерів цього процесу при моделюванні експериментального хронічного токсичного гепатиту. Одночасно досліджувалась ефективність застосованих препаратів патогенетичної корекції. При цьому авторка детально досліджувала динаміку змін вмісту фракцій гідроксипроліну в сироватці крові, печінці та нирках щурів, а також оцінювала можливі зв'язки між рівнями сигнальних молекул (інсуліноподібний фактор росту-1 і трансформуючий фактор росту β) та активністю фіброзу в печінці і нирках на підставі метаболізму колагену.

У четвертому розділі дисертації наведені результати дослідження щодо інтенсивності апоптозу в печінці і нирках тварин після моделювання

хронічного токсичного гепатиту на підставі оцінки фаз клітинного циклу, плоїдності та фрагментації ядерної ДНК. При цьому вивчено вплив зазначених сигнальних молекул на ці процеси та ефективність застосованих препаратів.

Викликає зацікавленість п'ятий розділ дисертації, в якому наведені дані про зміни структурної організації печінки і нирок у тварин після моделювання токсичного гепатиту. Дисертанткою доведено, що після застосування лізиноприлу відбувається істотне зниження запальних, склеротичних і дистрофічних змін у гепатоцитах і нефроцитах із відновленням структурної організації печінки і нирок.

Слід відмітити, що Олійник Ю. М. детально із знанням наукового питання проведено аналіз і узагальнення результатів досліджень, дано глибоке пояснення особливостей запальних і апоптичних порушень, а також змін структурної організації печінки і нирок після тривалої дії гепатотропних отрут.

Висновки сформульовані чітко, відповідно до поставлених завдань і базуються на достовірному фактичному матеріалі біохімічних, імуноферментних, цитофлуориметричних і морфологічних досліджень, дані яких повною мірою висвітлені в опублікованих наукових працях. Висновки аргументовані, зауважень не викликають. Усі теоретичні узагальнення подані дисертанткою на основі аналізу отриманих даних власних досліджень.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані результати дисертаційного дослідження можуть бути підґрунтям для подальших наукових досліджень при розробці патогенетичних засобів корекції порушень функцій печінки і нирок після тяжких інтоксикацій.

Перспективними в цьому напрямку можуть стати клінічні дослідження щодо перебігу токсичного алкогольного гепатиту у пацієнтів із захворюваннями нирок, клінічного підтвердження ефективності лізиноприлу для прискорення одужання при токсичному гепаторенальному синдромі, а також розширення використання в клінічній практиці цього інгібітору

ангіотензинперетворювального ферменту, в тому числі в комбінації із глутаргіном.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Загалом, серйозних і принципових недоліків щодо дисертаційної роботи Олійник Ю.М. не виявлено. Разом із загальною позитивною оцінкою роботи дозвольте зупинитися конкретно на зауваженнях, здебільшого рекомендаційного характеру, та побажаннях:

1. Статтю у фаховому виданні, яка наведена у «Списку публікацій здобувача» за № 5, що містить аналітичний огляд літературних джерел, можна перенести до переліку основних наукових праць дисертаційного дослідження.

2. В розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» не варто повторювати мету та використані методи дослідження.

3. У рукопису дисертації є поодинокі технічні огріхи та невдалі стилістичні вирази.

Наведені несуттєві зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації та не знижують її наукової цінності. Основні наукові положення і висновки дисертаційної роботи не підлягають сумніву.

У процесі рецензування виникли окремі **запитання**, на які хотілося б почути відповідь дисертантки в порядку наукової дискусії:

1. Чому для дослідження як препарат порівняння був обраний «Глутаргін»?

2. Чому дослідження були проведені на статевонезрілих самках щурів?

3. Чому серед багатьох інших цитокінів Ви обрали для оцінки патогенезу токсичного тетрахлорметаново-етанольного ураження печінки і нирок саме інсуліноподібний фактор росту-1 і трансформуючий фактор росту- β ?

4. Як з точки зору на патогенез токсичного тетрахлорметаново-етанольного гепатиту та нефриту можна оцінити посилення проліферативних

процесів у печінці за такої патології? Це, на Вашу думку, має позитивне чи негативне явище?

10. Дані про відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

При детальному розгляді дисертаційної роботи Олійник Ю. М. порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення, які викладені у дисертаційному дослідженні, належать дисертантці.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Олійник Юлії Михайлівни на тему: «Механізми ушкодження та регенерації тканини печінки і нирок щурів в умовах хронічного токсичного ураження тетрахлорметаном і етанолом, шляхи корекції», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійною завершеною науковою працею, що містить нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які виконують конкретне наукове завдання, мають істотне значення для медицини щодо встановлення ролі сигнальних молекул – трансформуючого фактора росту β (TGF- β) та інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) в патогенезі токсичного гепатиту з одночасним ураженням нирок із посиленням апоптозу гепатоцитів і нефроцитів та розвитком фіброзу цих органів, а також експериментально обґрунтовано засіб патогенетичної корекції тетрахлорметаново-етанольного ураження печінки і нирок із застосуванням лізиноприлу, який проявляє цитопротекторні, антиапоптотичні, антифіброгенні, гепато- і нефропротекторні властивості.

За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Олійник Юлії Михайлівни на тему: «Механізми ушкодження та регенерації тканини печінки і нирок щурів в умовах хронічного токсичного ураження тетрахлорметаном і етанолом, шляхи корекції» відповідає вимогам «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 № 44 від 12 січня 2022 р., а її автор – Олійник Юлія Михайлівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

**завідувач кафедри фармакології Буковинського
державного медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор**

І. І. Заморський

