

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи

Полтавського державного медичного
університету

професор

11 березня 2025 р.

Ігор КАЙДАШЕВ



ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

за результатами фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи аспіранта кафедри патофізіології Гутніка Олександра Михайловича за темою «Роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді», поданої на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина (протокол № 8 від 10 березня 2025 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: співробітники кафедри патофізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Костенко В.О., доктор філософії Акімов О.Є., к.мед.н., доцент Денисенко С.В., к.мед.н., доцент Міщенко А.В., к.мед.н., доцент Соловійова Н.В., співробітники кафедри біологічної та біоорганічної хімії: зав. каф., д.мед.н., професор Непорада К.С., д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г., к.мед.н., доцент Микитенко А.О.; співробітники кафедри фізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Весніна Л.Е., д.мед.н., професор Запорожець Т.М., к.б.н., доцент Соколенко В.М.; співробітники кафедри фармакології: зав. каф., д.мед.н., професор Луценко Р.В., к.мед.н., доцент Сидоренко А.Г.; співробітники кафедри гістології, цитології, ембріології: зав. каф., к.мед.н., доцент Стецук Є.В., д.мед.н., професор Шепітько В.І.; завідувачка кафедри біології, д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; директорка НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики к.мед.н., ст.н.сп. Шликова О.А.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта кафедри патофізіології Гутніка Олександра Михайловича за темою «Роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 2 від 29.09.2021 р.).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Костенко Віталій Олександрович, завідувач кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету.

Рецензенти: Непорада Каріне Степанівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких не менше 1-ї публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула ступінь науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Шликова Оксана Анатоліївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, директор інституту в складі закладу вищої освіти Полтавського державного медичного університету Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких не менше 1-ї публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула ступінь науковий ступінь кандидата наук більш ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспіранта кафедри патофізіології Гутніка Олександра Михайловича за темою «Роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді».

Вельмишановний голову!

Вельмишановні учасники фахового семінару!

Персистуюче низькоінтенсивне запалення, що супроводжується системною запальною відповіддю (СЗВ), відіграє ключову роль у патогенезі хронічної хвороби нирок (ХХН). СЗВ не лише сприяє прогресуванню ХХН, але й асоціюється з розвитком таких патологій, як метаболічний синдром, неалкогольний стеатогепатит, серцево-судинні захворювання та цукровий діабет 2-го типу, що корелює зі зростанням рівня смертності.

Гострий десинхроноз (ГД) зазвичай триває від 10 до 15 днів і виникає через неузгодженість між внутрішніми циркадіанними ритмами організму та зовнішніми умовами середовища

Така неузгодженість може негативно впливати на функціональний стан нирок і навіть сприяти розвитку ХХН.

Дослідження підтверджують значний вплив світлового режиму, а також харчових звичок, таких як вживання їжі пізно ввечері, споживання глутамату, кофеїну та алкоголю, на функціонування центральних і периферичних циркадіанних осциляторів, що зумовлює зміни в секреції мелатоніну.

Суттєвий вплив на експресію годинникових генів мають біофлавоноїди. Кверцетин, зокрема, впливає на гени *Bmal1*, *Clock* і *Cry1*, що покращує синхронізацію циркадіанних ритмів.

Проте роль модуляторів центрального циркадіанного осцилятора у розвитку метаболічних і функціональних розладів нирок за умов СЗВ залишається недостатньо вивченою. Недостатньо дослідженим є також вплив таких речовин, як глутамат натрію, що широко використовується як харчова добавка, екзогенний мелатонін і біофлавоноїд кверцетин, на оксидативні процеси в нирках, їх функціонування та основні ниркові процеси за умов гострого десинхронозу і СЗВ.

Метою цієї роботи було з'ясування ролі порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді.

Дослідження було проведено на 49 білих самцях щурів лінії Wistar масою (220 ± 10) г. Розподіл тварин за групами експерименту наведено на слайді. Щурів рандомно розподіляли на 7 груп по 7 тварин: 1-ша – контроль; 2-га – моделювання ЛПС-індукованої СЗВ; 3-тя – відтворення ГД; 4-та – моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ.

Щурам 5-ї, 6-ї та 7-ї груп протягом часу відтворення моделі ГД на тлі СЗВ, внутрішньошлунково (через зонд) щоденно вводили такі сполуки: глутамат натрію у дозі 20 мг/кг, мелатонін у дозі 5 мг/кг і водорозчинну форму кверцетину (препарат «Корвітин») у дозі 200 мг/кг, відповідно.

Для відтворення СЗВ використовували ЛПС *Salmonella typhi*, який вводили по 0,4 мкг/кг маси тіла тричі протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7-ми тижнів. Перед відтворенням ГД щурів протягом 3-х тижнів адаптували до нормального циклу «світло-темрява» (12 годин світло, 12 годин темрява). Потім протягом 7-ми діб моделювали зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше. При відтворенні ГД на тлі СЗВ зсув циклу «світло-темрява» виконували впродовж останнього тижня моделювання СЗВ.

Біохімічні методи дослідження наведено на слайді. Для оцінки гострої реакції на стрес визначали рівень кортизолу в сироватці крові. Як маркер системної запальної відповіді використовували концентрацію церулоплазміну, білка гострої фази запалення.

Функції нирок досліджували за умов водного діурезу впродовж 2 годин, індукованого шляхом інтрагастрального введення підігрітої до 37°C водопровідною водою в кількості 5% маси тіла.

Розраховували швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом ендогенного креатиніну, екскрецію натрію, абсолютну реабсорбцію натрію, а також його реабсорбцію в проксимальних та дистальних канальцях нирок

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics.

Моделювання СЗВ суттєво не впливало концентрацію кортизолу в сироватці крові, але підвищувало вміст церулоплазміну.

За умов гострого десинхронозу, навпаки, істотно зростала концентрація кортизолу, але не змінювався вміст церулоплазміну.

Водночас, відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ істотно збільшує вміст кортизолу та церулоплазміну, що перевищує відповідні значення при окремій дії цих чинників.

Окреме відтворення СЗВ та гострого десинхронозу вірогідно підвищує швидкість генерування супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів у гомогенаті нирок щурів. При моделюванні гострого десинхронозу швидкість вироблення цього радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів у гомогенаті нирок є значно меншою за результат групи з відтворенням СЗВ.

За умов моделювання гострого десинхронозу на тлі СЗВ швидкість продукування супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів у гомогенаті нирок щурів істотно перевищує їх значення за умов окремої дії названих патогенних чинників.

Окреме відтворення СЗВ та гострого десинхронозу вірогідно підвищує індукцибельну активність NO-синтази (iNOS) і зменшує активність конститутивного ізоферменту (cNOS) та його спряження у гомогенаті нирок щурів. За умов відтворення гострого десинхронозу індукцибельна активність NOS була вірогідно меншою порівняно з відповідними результатами СЗВ.

У разі моделювання гострого десинхронозу на тлі СЗВ індукцибельна активність NOS у гомогенаті нирок щурів істотно перевищує їх значення за умов окремої дії цих патогенних чинників.

При окремому відтворенні системної запальної відповіді та гострого десинхронозу спостерігається значне збільшення вмісту S-нітрозотіолів у гомогенаті нирок щурів. При поєднаному впливі цих патогенних чинників концентрації пероксинітритів і S-нітрозотіолів значно перевищують їх рівень за умов окремого впливу.

Окреме відтворення СЗВ та гострого десинхронозу активує вільнорадикальне ПОЛ і білків у гомогенаті нирок щурів, що підтверджується збільшенням концентрації вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-активних сполук) і окисномодифікованих білків.

Перебіг СЗВ, на відміну від гострого десинхронозу, супроводжується вірогідно більшим приростом концентрації ТБК-реактантів за час 1,5-годинної інкубації їх гомогенату у прооксидантному буферному розчині та збільшенням вмісту окисномодифікованих білків.

При моделюванні гострого десинхронозу на тлі СЗВ значно посилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів і білків у нирках щурів, що підтверджується суттєвим перевищенням у їх гомогенаті концентрації ТБК-реактантів і окисномодифікованих білків порівняно з дією кожного з цих патогенних чинників окремо.

Окреме відтворення СЗВ та гострого десинхронозу вірогідно підвищує концентрацію креатиніну в сироватці крові щурів.

Поєднана дія цих чинників суттєво порушує екскреторну функцію нирок, що супроводжується вірогідним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації.

Лише за умов одночасного впливу гострого десинхронозу та системної запальної відповіді реабсорбція натрію в нирках щурів значно знижується, що пов'язано з дисфункцією проксимальних каналців.

Введення глутамату натрію за умов гострого десинхронозу на тлі СЗВ вірогідно збільшує в сироватці крові концентрацію кортизолу та церулоплазміну.

Застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину, навпаки, покращує показники гострого стресу та гострофазової реакції.

Введення глутамату натрію за умов експерименту значно збільшує в гомогенаті нирок щурів швидкість генерації супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів.

Введення екзогенного мелатоніну та кверцетину вірогідно зменшує в гомогенаті нирок щурів швидкість генерації супероксидного аніон-радикала усіма цими джерелами.

Введення глутамату натрію за умов експерименту суттєво не впливає на активність ізоформ NO-синтази.

Водночас застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину вірогідно зменшує індукцибельну активність NOS у гомогенаті нирок щурів, окрім того екзогенний мелатонін підвищує індекс спряження конститутивної ізоформи цього ферменту.

У ході експерименту введення глутамату натрію суттєво збільшує концентрацію пероксинітритів, а також кількість S-нітрозотіолів у нирковому гомогенаті щурів. Введення мелатоніну та кверцетину достовірно знижує ці показники.

Застосування глутамату натрію за умов експерименту підвищує приріст концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації гомогенату нирок у прооксидантному буферному розчині.

Введення екзогенного мелатоніну та кверцетину вірогідно зменшує концентрацію та приріст ТБК-активних сполук, а також вміст окисномодифікованих білків.

Застосування глутамату натрію за умов експерименту значно погіршує екскреторну функцію нирок, що супроводжується більш значним зниженням швидкості клубочкової фільтрації з відтворенням гострого десинхронозу на тлі СЗВ.

Введення екзогенного мелатоніну та кверцетину, навпаки, нормалізує індукований діурез і швидкість клубочкової фільтрації.

У проведеному експерименті призначення глутамату натрію достовірно збільшує екскрецію натрію та знижує його реабсорбцію порівняно з контрольною групою. Введення екзогенного мелатоніну та кверцетину сприяє зниженню екскреції натрію та підвищенню реабсорбції його іону.

Таким чином, підбиваючи підсумки дослідження ролі порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ЛПС-індукованій СЗВ можна констатувати, що моделювання останньої та гострого десинхронозу значно підвищує показники оксидативно-нітрозативного стресу в нирках щурів. Виявлено збільшення продукування активних форм кисню та нітрогену, а також зниження активності cNOS. Гострий десинхроноз на тлі СЗВ посилює оксидативно-нітрозативний стрес порівняно з окремим впливом цих чинників. Введення глутамату натрію погіршує вільнорадикальні процеси та функцію нирок, що проявляється в зниженні швидкості клубочкової фільтрації і реабсорбції натрію. Водночас застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину ефективно коригує негативні наслідки впливу ЛПС-індукованого стресу та гострого десинхронозу, знижуючи загальний рівень оксидативно-нітрозативного стресу та відновлюючи функціональний стан нирок.

На висновках дозвольте не зупинятися, оскільки вони роздані всім присутнім. Дякую за увагу!

Рецензенти дали позитивні рецензії.

Було задано 18 запитань, на які здобувачем дані вичерпні відповіді.

В дискусії взяли участь: д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г.; д.мед.н., професор Весніна Л.Е.; к.мед.н., доцент Стецук Є.В.; д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. Актуальність дослідження полягає у вивченні взаємозв'язку між системним запальним процесом, що супроводжує хронічну хворобу нирок (ХХН), та порушеннями біологічних ритмів. Системна запальна відповідь (СЗВ) не лише сприяє прогресуванню ХХН, але й ускладнюється оксидативно-нітрозативним стресом, що може погіршувати функціональний стан нирок.

Водночас циркадіанні ритми відіграють важливу роль у регуляції ниркових процесів, а їх десинхронізація може посилювати запалення та оксидативний стрес, сприяючи розвитку патологічних змін. Зокрема, порушення циклу «день-ніч» та фактори способу життя впливають на експресію генів циркадіанної системи, що може мати значення у патогенезі ХХН.

У цьому контексті важливим є дослідження впливу природних біологічно активних речовин, таких як біофлавоноїди, на корекцію

циркадіанних порушень, що відкриває перспективи для нових терапевтичних стратегій у пацієнтів із ХХН.

Проте роль модуляторів центрального циркадіанного осцилятора у розвитку метаболічних і функціональних розладів нирок за умов СЗВ залишається недостатньо вивченою. Недостатньо дослідженим є також вплив таких речовин, як глутамат натрію, що широко використовується як харчова добавка, екзогенний мелатонін і біофлавоноїд кверцетин, на оксидативні процеси в нирках, їх функціонування та основні ниркові процеси за умов гострого десинхронозу і СЗВ.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 2 від 29.09.2021 р.).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувач є співвиконавцем НДР.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Здобувачем, у співпраці з науковим керівником, була розроблена комплексна програма дослідження, чітко визначені його мета та завдання, а також підібрані відповідні методичні підходи для виконання роботи. Дисертант оволодів усіма необхідними експериментальними та аналітичними методами, самостійно провів поглиблений аналіз літературних джерел за досліджуваною темою та особисто здійснив увесь обсяг експериментальної роботи. Крім того, здобувач самостійно провів математико-статистичний аналіз отриманих даних, що забезпечило достовірність і точність результатів. Він підготував та опублікував наукові статті, як самостійно, так і в співавторстві, в яких висвітлені основні наукові положення дисертації. Дисертант також самостійно сформулював основні висновки та узагальнив результати роботи, які стали підґрунтям для наукових рекомендацій і висновків дисертації.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота виконана з використанням експериментальних, біохімічних, функціональних і математико-статистичних методів. В експерименті була використана достатня для отримання вірогідних результатів кількість лабораторних тварин – 49 білих самців щурів лінії Wistar. Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження та експериментальні моделі є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 11-н від 28 січня 2025 року у складі: Білаша Сергія Михайловича, доктора біологічних наук, професора, завідувача кафедри анатомії з

клінічною анатомією та оперативною хірургією (голова комісії), Нетюхайло Лілії Григорівни, доктора медичних наук, професора, професора ЗВО кафедри біологічної та біоорганічної хімії, Міщенко Артура Володимировича, кандидата медичних наук, доцента, доцента ЗВО кафедри патофізіології, Скрипник Валентини Павлівни, головного метролога університету, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Гутніка Олександра Михайловича та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено. Цифрові дані в перевірених комісією документах повністю ґрунтуються на фактичних матеріалах проведених здобувачем досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біоетики. При роботі з тваринами здобувач дотримувався вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006 р.), Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 234 від 23 січня 2025 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. У дисертації вперше комплексно оцінено взаємозв'язок між гострим десинхронозом і ліпополісахарид-індукованою системною запальною відповіддю у контексті розвитку оксидативного стресу та порушення функціонального стану нирок. Дослідження продемонструвало, що сукупний вплив цих факторів значно підсилює дисбаланс про- та антиоксидантних систем, активує окиснювальні процеси (зокрема, пероксидне окиснення ліпідів і білків), що супроводжується погіршенням клубочкової фільтрації, діурезу та іонорегуляторної функції нирок.

Вперше доведено, що введення глутамату натрію за умов комбінованого впливу десинхронозу та запального процесу значно підсилює оксидативний стрес у тканинах нирок, сприяє прогресуванню функціональних порушень, зокрема, шляхом інтенсифікації пероксидного окиснення та поглиблення дисфункції клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції натрію.

Новаційним є також встановлення коригувального ефекту екзогенного мелатоніну та кверцетину, які продемонстрували здатність зменшувати прояви оксидативного стресу, покращувати антиоксидантний статус ниркових тканин, нормалізувати діурез, клубочкову фільтрацію та іонорегуляцію. Виявлено їхній потенціал у зниженні рівня біомаркерів стресу (кортизолу та церулоплазміну), що підкреслює їхню перспективність для фармакологічної корекції ниркових дисфункцій за умов десинхронозу та системного запалення.

Таким чином, отримані результати розширюють уявлення про механізми патогенезу порушень ниркової функції за умов десинхронозу та запальної відповіді, а також обґрунтовують доцільність застосування мелатоніну та кверцетину для корекції цих патологічних змін.

9. Теоретичне значення. Дисертаційне дослідження розширює фундаментальні уявлення про механізми порушень ниркової функції за умов десинхронозу та системної запальної відповіді. Встановлено, що гострий десинхроноз у поєднанні з ліпополісахарид-індукованим запаленням призводить до посилення оксидативного стресу, дисбалансу про- та антиоксидантних механізмів, а також порушення іонорегуляторної та екскреторної функцій нирок. Отримані результати доповнюють сучасні уявлення про взаємозв'язок між циркадіанними ритмами, запальними процесами та метаболічними змінами в нирках. Вперше показано значний негативний вплив глутамату натрію на розвиток оксидативного стресу та погіршення функціонального стану нирок у даних умовах, що уточнює роль харчових факторів у патогенезі ниркових дисфункцій.

Значущим теоретичним внеском є встановлення механізмів нефропротекторного та антиоксидантного впливу мелатоніну і кверцетину, що розширює наукові уявлення про потенційні підходи до корекції ниркових порушень. Виявлено, що ці біологічно активні сполуки можуть нормалізувати оксидативний статус, зменшувати інтенсивність запальної реакції та покращувати функціональні показники нирок, що має важливе значення для подальшої розробки нових терапевтичних стратегій.

Таким чином, результати дослідження роблять внесок у розвиток біомедичних наук, зокрема патофізіології, нефрології та хрономедицини, уточнюючи роль десинхронозу та оксидативного стресу у механізмах ниркових дисфункцій.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертація викладена на 174 сторінках комп'ютерного набору, містить 47 рисунків і 1 таблицю. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 293 джерел – 47 кирилицею та 246 латиницею, додатків. Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40.

11. Практичне значення роботи. Отримані результати мають практичну значущість для вдосконалення підходів до профілактики та корекції функціонально-метаболічних порушень нирок, зумовлених десинхронозом і системним запаленням. Дослідження підтвердило, що поєднання цих факторів значно посилює оксидативний стрес, порушує іонорегуляторну функцію нирок і сприяє прогресуванню їх дисфункції, що може бути враховано при розробці нових терапевтичних стратегій.

Отримані дані про негативний вплив глутамату натрію на стан нирок за умов десинхронозу та запального процесу обґрунтовують необхідність

перегляду доцільності його вживання як харчової добавки, особливо у людей із порушеннями циркадіанних ритмів або системними запальними станами. Це відкриває перспективи для розробки науково обґрунтованих рекомендацій щодо харчування, спрямованих на зниження ризику ниркових патологій.

Доведена ефективність мелатоніну та кверцетину у зниженні оксидативного стресу, нормалізації антиоксидантного потенціалу та функціональних параметрів нирок підтверджує їхню перспективність як засобів патогенетичної корекції. Встановлені нефропротекторні та антиоксидантні властивості цих сполук можуть бути основою для подальших доклінічних і клінічних досліджень, спрямованих на розробку нових підходів до лікування ниркових дисфункцій, пов'язаних із порушенням біологічних ритмів та системним запаленням.

Одержано реєстраційну картку технології (РКТ) «Технологія експериментального моделювання гострого десинхронозу» (державний реєстраційний № 0624U000094).

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

12. Повнота опублікування результатів дисертації. Результати дослідження опубліковано в 11 друкованих працях, з яких – 4 статті (1 стаття у фаховому журналі України категорії Б; 2 статті у фахових журналах України категорії А, що реферуються міжнародною наукометричною базою *Scopus*; 1 стаття у іноземному періодичному виданні, що реферується міжнародною наукометричною базою *Scopus*, віднесеному до 1-го квартилю (Q1) відповідно до класифікації *SCImago Journal and Country Rank*. Окрім того, опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, оформлено 1 технологію. Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п.п. 8 і 9 Постанови КМ № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022).

13. Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і результати дисертації були представлені та обговорені на VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.), IV науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 листопада 2021 р.), Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня

2022 р.), XXIII читаннях В.В. Підвисоцького (Одеса, 16-17 травня 2024 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря» (Одеса, 4 жовтня 2024 р.).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Гутнік ОМ, Сілкова ОВ, Хміль ДО, Костенко ВО. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Український журнал нефрології та діалізу. 2024;(2):52-61. DOI: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.08. (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, лабораторні дослідження, аналіз літературних джерел, аналіз результатів, написання статті; О.В. Сілкова здійснювала консультативну допомогу щодо статистичного аналізу отриманих даних; Д.О. Хміль брав допоміжну участь у проведенні експерименту та лабораторних досліджень; В.О. Костенку належить концепція та дизайн дослідження, керівництво роботою).*

2. Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Костенко ВО. Вплив кверцетину на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді. Фізіол. журн. 2024;70(4):33-41. DOI: 10.15407/fz70.04.033 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті; С.М. Назаренко брала допоміжну участь у проведенні експерименту та лабораторних досліджень; В.О. Костенко здійснював загальне керівництво дослідженням).*

3. Гутнік ОМ, Костенко ВО. Вплив глутамату натрію на продукцію активних форм оксигена та нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(3):108-112. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.108> *(Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Костенко В.О. здійснював загальне керівництво дослідженням).*

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. *(Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо ролі кверцетину як засобу патогенетичної терапії системної запальної відповіді).*

5. Таран ОВ, Назаренко СМ, Гутнік ОМ, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі метаболічних розладів за умов травматичного процесу та системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей IV Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 18 листопада 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 265- 266. *(Безпосередньо дисертантом обговорено результати щодо дії модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників (глутамату, мелатоніну та кверцетину) на функціонально-метаболічний стан нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді).*

6. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С. 42-43. *(Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо ролі порушень циркадіанних ритмів у патогенезі низькоінтенсивного фенотипу системної запальної відповіді).*

7. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Модуляція редоксчутливих транскрипційних факторів поліфенолами як засіб патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль; 2022. С. 33. *(Безпосередньо дисертантом представлено результати щодо дії флавоноїду кверцетину на функціонально-метаболічний стан нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді).*

8. Костенко ВО, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Гутнік ОМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Фенотипи системної запальної відповіді: спільні риси, унікальні особливості, експериментальне моделювання. XXIII читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 року). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2024. С. 62-63. *(Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо особливостей розвитку низькоінтенсивного фенотипу системної запальної відповіді при гострому десинхронозі).*

9. Гутнік ОМ. Роль мелатоніну і кверцетину у відновленні функцій нирок при гострому десинхронозі та системній запальній відповіді. Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції (м.Одеса, 4 жовтня 2024 р.). Одеса: Олді+; 2024. С. 61-62.

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive

transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr;9(5):e15551. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551. (Scopus, Q1) *(Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо ролі порушень циркадіанних ритмів у патогенезі низькоінтенсивного фенотипу системної запальної відповіді).*

11. Гутнік ОМ, Волкова ОА, Костенко ВО, Міщенко АВ, Акімов ОЄ, Костенко ВГ. Технологія експериментального моделювання гострого десинхронозу. Реєстраційна картка технології (РКТ): державний реєстраційний № 0624U000094. *(Здобувачу належать ідея та методика реалізації технології експериментального моделювання гострого десинхронозу).*

15. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь її наукової зрілості тощо. Гутнік Олександр Михайлович, 1986 року народження, освіта вища, у 2009 році закінчив медичний факультет Української медичної стоматологічної академії МОЗ України за спеціальністю «Лікувальна справа». У 2009–2011 р.р. навчалася в інтернатурі зі спеціальності «Урологія» на базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України. З 2011 до 2012 року працював на посаді лікаря-уролога хірургічного відділення Рокитнівської центральної районної лікарні с.м.т. Рокитне Рівненської області, з 2012 до 2019 року – лікаря-уролога урологічного відділення Рівненської обласної клінічної лікарні, з 2019 до 2022 року – лікаря-уролога і завідувача хірургічного відділення Медичного лікувально-діагностичного центру «Медіон» (м. Полтава), з 2022 до 2024 року – лікаря-онкохірурга урологічного відділення Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної ради». З вересня 2021 р. навчається у очній (вечірній) аспірантурі кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету. У 2022 році отримав диплом магістра з відзнакою за спеціальністю «Економіка» у ВНЗ Укоопспілки «Полтавський університет економіки і торгівлі».

За час виконання дисертаційної роботи здобувач набув теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 222 – Медицина, оволодів технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів на тваринах, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оригінальних наукових публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з експериментальної та клінічної медицини. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників університету та здобувачів вищої освіти.

Індивідуальний план наукової роботи та індивідуальний навчальний план виконано в повному обсязі відповідно до змісту та встановлених термінів.

16. Оцінка дотримання здобувачем принципів академічної доброчесності. Здобувач успішно виконав індивідуальний план наукової роботи, дотримуючись принципів академічної доброчесності на всіх етапах підготовки дисертації. Первинна експертиза дисертаційної роботи на наявність плагіату, проведена за допомогою відповідного програмного забезпечення згідно із Положенням «Про порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», підтверджує оригінальність тексту, свідчить про відсутність академічного плагіату, фальсифікацій та інших порушень академічної доброчесності. Використання в дисертації та наукових публікаціях здобувача, в яких висвітлені основні наукові результати, наукових текстів, ідей, розробок, наукових результатів і матеріалів інших авторів супроводжується обов'язковим посиланням на автора та/або на джерело опублікування. Всі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі Гутніка Олександра Михайловича, є оригінальними та належать здобувачу.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота аспіранта кафедри патофізіології Гутніка Олександра Михайловича за темою «Роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукове завдання, що полягає у з'ясуванні ролі порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді. Робота 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. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022), та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 Медицина.

Висновок прийнято одноголосно.

Голова фахового семінару,
д.мед.наук, професор



Галина ЄРОШЕНКО

Секретар фахового семінару,
к.б.н., доцент



Валентина СОКОЛЕНКО