

Рецензія

офіційного рецензента на дисертацію Гутніка Олександра Михайловича на тему: «Роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді», подану до захисту на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Системна запальна відповідь (СЗВ) є ключовим патогенетичним механізмом багатьох захворювань, зокрема хронічної хвороби нирок, серцево-судинної патології, метаболічного синдрому, неалкогольного стеатогепатиту тощо. Дисбаланс між про- та протизапальними факторами в умовах СЗВ спричиняє виражений оксидативний та нітрозативний стрес, що призводить до пошкодження тканин нирок, розвитку фіброзу та зниження їх функціональної активності. Порушення циркадіанних ритмів, які контролюють широкий спектр метаболічних та запальних процесів, також відіграє значну роль у патогенезі цих змін, однак цей аспект залишається недостатньо вивченим.

Функції нирок демонструють виражену добову ритмічність, регульовану центральним циркадіанним осцилятором у супрахіазматичному ядрі та периферичними годинниковими механізмами, що забезпечують контроль над іонним транспортом, секрецією біологічно активних речовин і метаболічною активністю. Порушення узгодженості між центральним та периферичним циркадіанним ритмом, що спостерігається при змінному режимі сну, хронічному стресі, запальних процесах або впливі певних харчових компонентів, може спричиняти дисбаланс у роботі ниркових структур та запускати патологічні механізми.

Важливим патогенетичним фактором ниркового ушкодження є оксидативний стрес, що виникає внаслідок надмірного продукування активних форм кисню та нітрогену мітохондріями, ендоплазматичного ретикулума та NADPH-оксидази лейкоцитів. Умови гострого десинхронозу можуть впливати на ці процеси, посилюючи розвиток оксидативно-нітрозативного стресу.

Дисертаційна робота Олександра Михайловича заповнює значні

прогалини в сучасному розумінні патофізіології ниркової дисфункції в умовах СЗВ та циркадіанних порушень. Окрім цього, дослідження робить важливий внесок у розуміння захисного потенціалу мелатоніну та кверцетину, здатних впливати як на експресію прозапальних генів, так і генів циркадіанного осцилятора.

Таким чином, робота має високу актуальність, оскільки розширює сучасні уявлення про патогенез порушень ниркової функції при СЗВ та десинхронозі, а також пропонує потенційні шляхи їх корекції.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів.

Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних експериментальних, біохімічних, функціональних і математико-статистичних методів дослідження.

Експериментальні дослідження були проведені на 49 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210-230 г, що утримувались у віварії ПДМУ згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)».

Автором представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики біохімічних досліджень, що описані в роботі, повністю відповідають меті та завданням дослідження. Статистичне опрацювання даних проведено в повному обсязі.

Дисертація побудована за класичною схемою, 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. Більшість робіт виконано в останні 15 років, отже, робота є сучасною.

Характеристика змісту роботи. Анотація оформлена згідно з вимогами

до оформлення дисертації, наведено список праць, у яких опубліковано наукові результати дисертації.

У вступі обґрунтовано актуальність дослідження, сформульовано його мету, завдання, об'єкт і предмет, а також представлено методологічний підхід. Визначено наукову новизну, практичну значущість та шляхи впровадження отриманих результатів у освітній процес. Окрім того, розділ містить відомості про особистий внесок здобувача, апробацію дисертації та кількість публікацій за її темою. Наведено аналіз стану наукової проблеми, підкреслено її значущість та обґрунтовано необхідність проведення дослідження.

Розділ 1 (огляд літератури) висвітлює сучасні уявлення про роль порушень циркадіанного ритму та активацію транскрипційних факторів у патогенезі СЗВ та ниркової дисфункції. В першому підрозділі розглядаються механізми розвитку СЗВ, взаємозв'язок між активацією NF-κB, оксидативним стресом та дисфункцією нирок. Другий підрозділ зосереджений на впливі циркадіанних ритмів на ренальний метаболізм і функції, а також на молекулярні механізми, які пов'язують розлади біологічних ритмів з патологічними змінами в нирках.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить опис експериментальних моделей та методів дослідження, зокрема характеристику лабораторних тварин, розподіл груп та етичні аспекти роботи. Автор застосував біохімічні, функціональні та математико-статистичні методи, що дозволило комплексно оцінити метаболічні та функціональні зміни в нирках у відповідь на циркадіанні порушення та запальний процес.

Розділ 3 «Функціонально-метаболічні зміни в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» присвячений дослідженню змін маркерів оксидативного та нітрозативного стресу, порушень функції NO-синтази та антиоксидантного потенціалу ниркових тканин у тварин з гострим десинхронозом і ліпополісахарид-індукованою СЗВ. Встановлено, що поєднання цих чинників значно підсилює продукцію активних форм кисню та нітрогену, що

супроводжується порушенням балансу між про- та антиоксидантними системами, а також погіршенням екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок.

У розділі 4 «Вплив модуляторів циркадіанного ритму на функціонально-метаболічні зміни в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» представлено результати оцінки впливу глутамату натрію, мелатоніну та кверцетину на функціональний стан нирок за умов експериментального десинхронозу та запального процесу. Доведено, що глутамат натрію значно погіршує метаболічні показники, сприяючи посиленню оксидативного стресу та погіршенню клубочкової фільтрації. Водночас мелатонін і кверцетин проявляють захисну дію, знижуючи рівень активних форм кисню і нітрогену, нормалізуючи функцію NO-синтази та покращуючи реабсорбцію натрію в ниркових каналцях.

У розділі 5 «Аналіз та узагальнення результатів» узагальнено отримані результати та представлено їх інтерпретацію в контексті сучасних уявлень про механізми порушення функції нирок в умовах запального процесу та циркадіанних розладів. Автором запропоновано потенційні механізми розвитку патологічних змін та обґрунтовано доцільність застосування біологічно активних сполук для корекції цих порушень.

У висновках сформульовано основні наукові положення дисертації, що підтверджують взаємозв'язок між порушенням циркадіанних ритмів, активацією запальних факторів і розвитком ниркової дисфункції. Продемонстровано негативний вплив глутамату натрію та доведено захисний ефект мелатоніну і кверцетину.

Автор також наводить практичні рекомендації, в яких пропонує можливі шляхи корекції функціональних і метаболічних порушень у нирках за допомогою модуляторів циркадіанного ритму, що може бути використано для подальших доклінічних і клінічних досліджень.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обґрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

Новизна дослідження та одержаних наукових результатів. Дисертаційне дослідження Олександра Михайловича робить значний внесок у розуміння механізмів розвитку функціонально-метаболических порушень нирок в умовах СЗВ і циркадіанних розладів. Вперше встановлено, що поєднання гострого десинхронозу з ліпополісахарид-індукованою СЗВ значно посилює оксидативний та нітрозативний стрес у тканинах нирок, що проявляється підвищеною швидкістю генерації супероксидного аніон-радикала, збільшенням індукцибельної активності NO-синтази та зростанням рівня пероксинітритів і S-нітрозотіолів. Ці процеси супроводжуються інтенсивним пероксидним окисненням ліпідів і білків, що свідчить про порушення антиоксидантного захисту ниркових тканин.

Новим є також встановлення вираженого негативного впливу моделювання гострого десинхронозу на екскреторну та іонорегуляторну функцію нирок, зокрема, на показники діурезу, швидкість клубочкової фільтрації та реабсорбцію натрію. Виявлено, що ці функціональні порушення є більш вираженими при поєднанні запального процесу та циркадіанних розладів, що підтверджує їхню синергічну дію на ниркову дисфункцію.

Важливим новим аспектом є встановлення патогенетичної ролі глутамату натрію в умовах гострого десинхронозу та СЗВ. Вперше показано, що ця речовина значно погіршує перебіг оксидативного стресу, посилює продукцію активних форм кисню і нітрогену, сприяє декомпенсованому пероксидному окисненню ліпідів та білків, що в підсумку поглиблює ниркову дисфункцію. Це є важливим доповненням до сучасних уявлень про вплив харчових добавок на перебіг ниркової патології.

Важливим науковим результатом є також доведення вираженого нефропротекторного ефекту екзогенного мелатоніну та кверцетину в умовах експерименту. Вперше встановлено, що ці речовини не лише зменшують рівень оксидативного стресу, але й нормалізують показники функціонального стану

нирок, покращуючи швидкість клубочкової фільтрації, реабсорбцію натрію та зменшуючи діурез. Встановлено, що їхній захисний ефект реалізується через зниження рівня кортизолу та церулоплазміну, інгібування утворення супероксидного аніон-радикала, зменшення пероксидного окиснення ліпідів та білків, а також підвищення антиоксидантного потенціалу тканин нирок.

Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання. Автором встановлено, що порушення біологічних ритмів у поєднанні з СЗВ призводять до погіршення ниркової функції через посилення оксидативного стресу, що відкриває перспективи для розробки нових терапевтичних стратегій.

Дослідження вперше довело негативний вплив глутамату натрію на функціональний стан нирок у разі порушення циркадіанних ритмів. Отримані дані можуть бути використані для розробки рекомендацій щодо корекції раціону з метою зменшення ризику розвитку патології, пов'язаної із нирковими порушеннями.

Важливим практичним аспектом роботи є підтвердження потенційної користі екзогенного мелатоніну та кверцетину як засобів, що модулюють системну запальну відповідь і знижують рівень оксидативно-нітрозативного стресу. Це свідчить про доцільність подальшого вивчення цих речовин як потенційних нефропротекторів.

Застосування мелатоніну та кверцетину може бути рекомендовано для подальших доклінічних і клінічних досліджень з метою розробки нових методів корекції порушень ниркової функції при патологічних станах, асоційованих із хронічним запаленням та циркадіанними розладами. Отримані результати можуть бути використані в експериментальній та клінічній медицині, а також інтегровані у навчальні програми з патофізіології, фармакології та нефрології.

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.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 11 друкованих праць, 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.

Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності. Ознак порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Проведена первинна перевірка дисертації за допомогою відповідного програмного забезпечення підтвердила оригінальність текстових матеріалів. Це свідчить про відсутність академічного плагіату, фальсифікації чи інших недотримань академічних стандартів. Усі ідеї, наукові положення та результати дослідження, викладені в дисертаційній роботі, є авторськими.

3. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації. Позитивно оцінюючи дисертацію загалом, слід звернути увагу на деякі її недоліки:

1. У Розділі 2 бажано було б навести методику отримання гомогенату нирок та вказати яку частину якої нирки чи нирок для цього використовували.

2. У розділах 3 та 4 сприйняття ілюстрованого матеріалу дещо утруднюється із-за відсутності номерів груп дослідних тварин безпосередньо під горизонтальними вісями діаграм. Для більшої зручності сприйняття ілюстрацій, доцільно було б їх вказати.

3. У висновках другий пункт є завеликим, бажано його дещо скоротити.

4. Зустрічаються у тексті поодинокі помилки стилістичного та технічного характеру.

Зазначені недоліки та зауваження не впливають на зміст дисертації по суті й жодним чином не знижують її загальної високої позитивної оцінки.

У рамках наукової дискусії хотілося б отримати від автора пояснення щодо таких питань:

1. При визначенні кортизолу у сироватці крові експериментальних тварин чи враховували ритм його добової секреції?

2. Чому, саме 6 годинне зміщення циклу «світло-темрява» використовували при моделюванні гострого десинхронозу у експериментальних тварин?

3. За якими критеріями проводили контроль розвитку стану гострого десинхронозу у експериментальних тварин?

4. Показник швидкості генерування супероксидного радикала НАДФ-оксидазою лейкоцитів при моделюванні окремо гострого десинхронозу був значно меншим порівняно з моделлю ЛПС-індукованої системної запальної відповіді. Чим це можна пояснити?

4. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Гутніка Олександра Михайловича на тему: «Роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме з'ясування ролі порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувач набув достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у галузі дослідницької діяльності, оволодів методологією наукової та

педагогічної діяльності, здійснив власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином, дисертаційна робота Гутніка Олександра Михайловича повністю відповідає «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), щодо дисертацій на ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний рецензент –
Директор інституту в складі закладу
вищої освіти Полтавського державного
медичного університету
Науково-дослідного інституту генетичних та
імунологічних основ розвитку патології та
фармакогенетики,
кандидат медичних наук,
старший науковий співробітник

Оксана ШЛИКОВА