

ВІДГУК

рецензента доктора медичних наук, професора

НЕПОРАДИ КАРІНЕ СТЕПАНІВНИ,

завідувачки кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного
медичного університету, на дисертаційну роботу

ГУТНИКА ОЛЕКСАНДРА МИХАЙЛОВИЧА

«Роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних
розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді»
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за
спеціальністю 222 – «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Хронічна хвороба нирок наразі є безсумнівним прогресуючим станом, який вражає понад 10% загального населення світу із загальною кількістю понад 800 мільйонів пацієнтів. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що хронічна хвороба нирок стане п'ятим найпоширенішим хронічним захворюванням у 2040 році. Дані дослідження глобального тягаря хвороб засвідчують той факт, що хронічна хвороба нирок стала однією з найважливіших причин глобальної смертності. Чисельність популяції хворих, які отримують лікування методами замісної ниркової терапії, зростає швидше, ніж чисельність населення світу загалом. Так, протягом останніх 10 років кількість хворих у світі, які перебувають на діалізі, збільшилася на 70%. Тому доповнення патогенезу та обґрунтовування експериментальної терапії ушкоджень нирок є актуальним. Виходячи з цього, дисертаційна робота Гутник О.М., присвячена вивченню впливу модуляторів центрального циркадіанного осцилятора у розвитку захворювань нирок за умов системної запальної відповіді, є актуальною та своєчасною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувач є співвиконавцем теми.

Дисертаційна робота Гутник О.М. ґрунтується на експериментах, в яких використано 49 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар, які утримувались у віварію ПДМУ. Відповідно до поставленої мети та завдань здобувач сформував 7 експериментальних груп, здійснив підбір сучасних інформативних методів дослідження. Усі експерименти було проведено з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з питань біомедичної етики ПДМУ (протокол № 234 від 23 січня 2025 р.). У дисертаційній роботі використовувались методи: експериментальні – моделювання ЛПС-індукованої СЗВ і розладу циркадіанного ритму (острого десинхронозу), оцінка впливу модуляторів циркадіанного осцилятора – активатора транскрипції генів Per (глутамату натрія), екзогенного мелатоніну та біофлавоноїду кверцетину на показники функціонально-метаболічного стану нирок; біохімічні – оцінка концентрації маркерів гострої відповіді на стрес (кортизолу) та СЗВ (церулоплазміну) в сироватці крові, вмісту АФО / АФН, вторинних продуктів ПОЛ і окисномодифікованих протеїнів у гомогенаті нирок; функціональні – оцінка екскреторної та іонорегуляторної функції нирок; математико-статистичні методи.

Усі результати проведених досліджень статистично опрацьовані і результати цього аналізу наведені в тексті та таблицях. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, впливають із поставлених завдань і отриманих результатів досліджень. Усі наукові публікації здобувача – статті в наукових журналах, технологія, публікації в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, є оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

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

Отримані здобувачем наукові результати дослідження, основні положення та висновки дисертації відзначаються науковою новизною, а саме, обґрунтована роль порушень циркадіанного осцилятора у розвитку патологічних процесів нирок тварин за умов ЛПС-індукованої системної запальної відповіді та гострого десинхронозу. Гутником О.М. доведено збільшення продукції активних форм кисню та нітрогену, а також зниження активності конститутивних NO-синтаз. Гострий десинхроноз на тлі системної запальної відповіді посилює оксидативно-нітрозативний стрес у нирках тварин порівняно з окремим ізольованими впливами. Введення глютаму натрію посилює вільнорадикальне окиснення ліпідів і білків та порушення екскреторної і іонорегуляторної функції нирок. Введення мелатоніну та кверцетину ефективно попереджає розвиток патологічних змін у нирках тварин за умов системної запальної відповіді та гострого десинхронозу, про що свідчить зниження оксидативно-нітрозативного стресу та відновлення функції нирок.

Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені 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.

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

Гутник О.М. детально проведено патентно-інформаційний пошук, зроблено глибокий аналіз сучасного стану проблеми, висвітлені невирішені питання і обґрунтована доцільність визначення ролі модуляторів циркадіанного осцилятора у патогенезі ушкодження нирок за умов системної запальної відповіді. Дослідження базувалось на вивченні комплексу біохімічних показників в тканинах нирки та плазмі крові, які характеризують оксидативно-нітрозативний стрес, екскреторну та

іонорегулюючу функцію нирок, у 49 щурах 7 експериментальних груп. Кількість досліджень у серіях експериментів є достатньою для обґрунтування результатів і підтвердження їх статистичної значущості, що дало автору можливість вирішити поставлені наукові задачі. Комітетом з біоетики ПДМУ (протокол № 234 від 23 січня 2025 р.) засвідчено, що проведені дослідження відповідають міжнародним морально-етичним та правовим нормам. Висновки дисертації сформульовані на основі отриманих результатів та їх аналітичної оцінки, чітко відповідають поставленим завданням дослідження. Результати дисертації та основні положення висвітлені та обговорені у наукових публікаціях та під час фахових наукових конгресів та конференцій. В цілому наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків дисертації не викликає сумнівів.

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

Упродовж виконання поставленого наукового завдання Гутник О.М. у повній мірі та на високому рівні оволодів методологією наукової діяльності. На етапі підготовки до планування дисертаційного дослідження здобувач виконав патентно-інформаційний пошук, розробив план дослідження, сформулював мету та завдання, визначив перелік необхідних методів дослідження та експериментальних моделей. У процесі виконання дослідження дисертант оволодів методами роботи з лабораторними тваринами, моделювання системної запальної відповіді та десинхронозу, широким спектром біохімічних методів дослідження, методами статистичної обробки результатів, їх інтерпретації та узагальнення, критичного обговорення із покликанням на сучасні наукові досягнення в галузі біології та медицини, навичками формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовки та оформлення публікацій у фахових джерелах. Вищевказане дозволило здобувачу на належному науковому рівні вирішити поставлену мету та виконати усі завдання дисертаційного дослідження.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Отримані результати доповнюють патогенез захворювань нирок за умов

системної запальної відповіді і дозволяють в подальшому продовжити дослідження мелатоніну та кверцетину для корекції ниркової недостатності. Одержані результати свідчать про негативний вплив E 621 глутамату натрію на метаболізм і функції нирок, що вимагає перегляду його використання як харчової добавки у людей з порушеннями циркадіанних ритмів та системними запальними процесами.

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.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання у лекційному матеріалі та під час проведення практичних занять при підготовці здобувачів вищої освіти на кафедрах патологічної фізіології, біохімії, фармакології, урології у закладах вищої освіти, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій при вивченні механізмів розвитку хронічної ниркової недостатності.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

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.

Анотація викладена українською та англійською мовами ідентично, за структурою та змістом відповідає існуючим вимогам. В анотації надані основні результати наукового дослідження, підсумована їх наукова новизна та практична цінність, наведені ключові слова. Анотація включає список наукових праць здобувача, які відображають основні результати дисертації, додатково відображають наукові результати, засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У вступі відображено сучасний стан наукової проблеми з акцентом на невирішені питання; наведено зв'язок з науковими програмами, планами, темами; обґрунтовано мету та завдання дослідження; описано індивідуальний внесок автора, наукову новизну та практичне значення роботи; наведено інформацію щодо апробації результатів дисертації, публікацій, структури та обсягу дисертації.

В розділі 1 огляд літератури наведений детальний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми, описані механізми розвитку, патогенетична роль активації транскрипційних факторів і розладів біологічних ритмів, вплив на дисфункцію нирок, а також, роль порушень циркадіанного осцилятора та активації транскрипційних факторів у функціонально-метаболічних розладах нирок.

Автором висвітлені невирішені та дискусійні аспекти проблеми, що обґрунтовують вибір дисертантом напрямку досліджень, його конкретної мети та завдань.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» детально описані матеріали, моделі та методи дослідження, засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам, представлено загальний дизайн дослідження. Наведено детальний опис моделі десинхронозу та системної запальної відповіді, обґрунтовані дози та терміни введення глутамату натрію, мелатоніну, кверцетину; методика отримання біологічного матеріалу; біохімічні методи дослідження показників у сироватці крові та тканинах нирки, статистичної обробки цифрового матеріалу. Застосовані автором методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети.

У розділі 3 «Функціонально-метаболичні зміни в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» Гутник О.М. обґрунтував, що відтворення ЛПС-індукованої системної запальної відповіді та гострого десинхронозу активує оксидативно-нітрозативний стрес та суттєво порушує екскреторну та іонорегуляторну функції нирок тварин.

У розділі 4 «Вплив модуляторів циркадіанного ритму на функціонально-метаболичні зміни в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» уперше отримані фактичні результати про вплив глутамату натрію, мелатоніну та кверцетину на нирки тварин за умов гострого десинхронозу на тлі системної запальної відповіді.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» Гутник О.М. пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про його високий фаховий рівень та набуті компетенції науково-дослідної роботи. Розділ завершується розробленою автором, інформативною схемою, яка ілюструє значення порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

У висновках, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані автором закономірності, які одночасно підтверджені окремими цифровими даними. Завершують рукопис практичні рекомендації та додатки до дисертаційного дослідження, які містять такі компоненти, як перелік опублікованих здобувачем наукових праць, наводиться список наукових форумів, акти впровадження.

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

Дисертаційна робота Гутник О.М. за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Недоліків, які б істотно зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає.

Запитання для дискусії. 1. Чим пояснити, що введення глутамату натрію за умов гострого десинхронозу на тлі системної запальної відповіді значно збільшує в нирках

щурів швидкість генерації супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів? 2. Які механізми залучені у порушені екскреторної та іонорегуляторної функції нирок за умов введення глутамату натрію на тлі гострого десинхронозу і системної запальної відповіді?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У дисертаційній роботі Гутник О.М. не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання здобувачкою представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел. При комп'ютерній експертизі програмним засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» електронного примірника дисертації Гутник О.М. та наявних за його темою публікацій академічного плагіату не виявлено. Текст дисертації є оригінальним, наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноновживаними фразами.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Гутник Олександра Михайловича на тему: «Роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені нові науково-обґрунтовані результати, положення та висновки, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу – роль порушень циркадіанного осцилятора у розвитку патологічних змін нирок за умов системної запальної відповіді.

Результати дисертації, основні положення, висновки та практичні рекомендації мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної біології та медицини, насамперед для фахівців з патологічної фізіології, біохімії, фармакології, урології.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація повною мірою 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 від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Гутник Олександр Михайлович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 Медицина.

Рецензент:

завідувачка кафедри біологічної
та біоорганічної хімії
Полтавського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Каріне НЕПОРАДА