

ВІДГУК

**офіційного опонента, д.мед.н., професора Дуброва Сергія Олександровича
офіційного опонента дисертації Теріва Петра Степановича «Цинк-залежні
реакції у хворих з гострою церебральною недостатністю: клінічні прояви,
патогенетичні механізми, оптимізація інтенсивної терапії», подану на
здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю
222 Медицина до спеціалізованої вченої ради ДФ 44.601.010
Української медичної стоматологічної академії**

Актуальність дисертаційної роботи.

Неспецифічна системна реакція організму при дії надпорогових чинників не залежно від їх етіології неодмінно включає дисбаланс між анаболізмом і катаболізмом. Такий дисбаланс найбільш виражений у пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії (ІТ) і виникає через зростаючі потреби в метаболітах на тлі їх відносного дефіциту. У пацієнтів із гострою церебральною недостатністю (ГЦН) виникнення цього дисбалансу обумовлюється також високими енергопластичними потребами мозку та особливостями його метаболізму. До того ж у пацієнтів із церебральними ураженнями нутритивні надходження ентеральним шляхом часто утруднені через формування гастроінтестинальної недостатності (ГІН) з центрогенним компонентом.

Низкою мультицентрових досліджень доведений вплив адекватного за обсягом і складом нутритивного забезпечення на зниження летальності нейрореанімаційних пацієнтів. Саме тому Європейською асоціацією клінічного харчування і метаболізму у пацієнтів нейрореанімаційних відділень рекомендоване моніторинг та повноцінне покриття потреб як за макро- так і за мікроелементним складом.

В той же час, як демонструє клінічна практика, мікроелементне забезпечення селеном, міддю, цинком часто залишається поза увагою практичних лікарів, що виключає їх з ряду метаболічних процесів як

універсальних біорегуляторів. Зокрема цинк він є компонентом численних ферментів, включаючи гідролази, трансферази, оксидоредуктази, лігази, ізомерази і ліази, де він виконує переважно каталітичну функцію. Крім цього він входить в структуру білків і ліпідів, діє як субстрат, або як регулятор ферментативної активності синтезу ДНК та РНК, є стабілізатором геному. Для пацієнтів із церебральними ураженнями важливими є його здатності брати участь в нейротрансмісії.

Слід зазначити, що кількість пацієнтів із ГЦН, які потребують ІТ неухильно росте. Так, захворюваність на гострі порушення мозкового кровообігу в Україні сягає 290 на 1000 населення, з цих пацієнтів лише 10-20% повертаються до повноцінного життя.

Зважаючи на зростання кількості пацієнтів із гострою церебральною недостатністю, обґрунтовану участь цинк-залежних механізмів в підтриманні гомеостазу у нейрореанімаційних пацієнтів, робить необхідність пошуку шляхів корекції їх порушень актуальною темою даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація Теріва П.С. є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Української медичної стоматологічної академії «Оптимізація якості анестезіологічного забезпечення і інтенсивної терапії хворих з урахуванням вікового та гендерного диморфізму клініко-функціональних, імунних і метаболічних змін», № держреєстрації: 0114U006326.

Мета дослідження.

Підвищення ефективності ІТ хворих з ГЦН шляхом визначення, корекції і прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних та метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку.

Наукова новизна дисертаційної роботи.

Чітко простежується в матеріалах роботи та отриманих результатах. Вперше у хворих із ГЦН, які потребують ІТ продемонстровано взаємообтяжливі зв'язки між церебральним ураженням і ураженням кишечника через участь в цих процесах цинк-залежних реакцій, запропоновані шляхи їх корекції та доведена ефективність такої терапії. Вперше розроблений спосіб прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН. В роботі також дістало подальшого розвитку уявлення про механізми розвитку критичного стану у пацієнтів із ГЦН. Отримані дані дали можливість сформулювати вагомні висновки відповідно до завдань дослідження. Ці результати впроваджені в навчальний процес в декількох медичних освітніх закладах України.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи.

Робота має практичну спрямованість і містить низку практичних рекомендацій за результатами, які були отримані в процесі виконання роботи. Ці результати впроваджені в різних лікувальних закладах України і через свою корисність можуть отримати більш широкого подальшого впровадження.

Особистий внесок здобувача.

Автор самостійно, в співавторстві та за консультативної допомоги наукового керівника виконав всі етапи дослідження: обрав його напрямок, провів літературний і патентний пошуки, сформулював актуальність, наукову новизну, практичну значимість, розробив дизайн та структура дослідження, обґрунтував доцільність застосованих методів дослідження, за результатами наукової роботи підготував і оприлюднив наукові праці і отримав деклараційний патент на корисну модель, самостійно обрав критерії включення і виключення пацієнтів з дослідження, провів роботу із відбору пацієнтів до дослідження, аналіз медичної документації, формування груп дослідження, створив анкету реєстрації клінічних даних пацієнтів, приймав участь в лікувально-діагностичному процесі пацієнтів, які були включені в дослідження,

їх клінічному та інструментальному обстеженні, в заборі лабораторного і морфологічного матеріалів, власноруч провів документальну і статистичну обробку отриманих результатів дослідження, написав текст дисертаційної роботи.

Повнота оприлюднення матеріалів дисертаційної роботи.

Результати дисертаційного дослідження дістали широкого і повного відображення в 21 друкованих працях, вітчизняних та іноземних фахових видань, з яких 8 - статей в періодичних фахових виданнях (в т.ч. 1 - видане в журналі, який входить до наукометричної бази Scopus і видається у державі, що входить до Європейського Союзу, 7 – у фахових виданнях України, 1 з яких входить до наукометричної бази Web of Science), 1 - підрозділ колективної монографії, 11 - тези доповідей в матеріалах наукових форумів, 1 – деклараційний патент України на корисну модель.

Загальна характеристика дисертаційної роботи.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на результатах клінічних, лабораторних, інструментальних та морфологічних даних 94 пацієнтів із ГЦН, яким проводилась ІТ. Організація дослідження проведена після узгодження із біоетичною комісією та законних представників пацієнтів і відповідала діючим вимогам Гельсинської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження".

Робота організована у вигляді клінічного змішаного (обсерваційного та проспективного контрольованого) когортного двохетапного дослідження, що дало можливість встановити клінічні прояви, патогенетичні реакції нервової, гастроінтестинальної систем, імунних, метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку та їх взаємних зв'язків з обґрунтуванням заходів оптимізації ІТ, спрямованих на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку, оцінку їх ефективності та розробки методики прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із ГЦН в умовах ІТ.

Дисертація представлена у вигляді рукопису, викладеному на 193 сторінках комп'ютерного тексту і складається із анотації українською та англійською мовами, переліку наукових праць за темою дисертації, вступу, 8 розділів основної частини (огляд літератури, матеріали і методи дослідження, клінічна характеристику груп дослідження, 5 розділів отриманих результатів досліджень, їх аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, перелік літератури, додатки). При класичній побудові роботи вдалим є формулювання окремих висновків до кожного розділу та посилання на роботи автора, в яких відображені матеріали конкретного розділу. Список літератури займає 27 сторінок та включає 260 літературних джерел, з яких 71 – кирилицею, 189 – латиницею. Робота ілюстрована 15 таблицями, 31 графіком, 6 фотографіями. Матеріали дисертаційного дослідження оприлюднені на 11 наукових зібраннях, в т.ч. - 5 міжнародних і 6 - всеукраїнських.

1-й розділ є літературним оглядом. Розділ починається з опису хімічної структури і розповсюдженості цинку, що вже з перших сторінок починає формувати актуальність дослідження, зважаючи на дані про вміст цинку в ґрунтах світу, Європи, України і Полтавської області. Наводяться дані про біологічну роль цинку як незамінного мікроелементу. Далі автор наводить визначення, характеристики і невирішені проблеми організації ІТ пацієнтів із ГЦН з позиції забезпеченості організму цинком, що остаточно завершує картину актуальності роботи.

2-й розділ присвячений матеріалам і методам дослідження. В розділі зрозуміло та послідовно викладені загальна характеристика роботи, її дизайн, груповий розподіл, методи дослідження, характеристика дослідних груп, методи статистичної обробки отриманих результатів. Організація дослідження відповідає його меті та завданням, а методи дослідження є сучасними та об'єктивними.

3-й розділ наводить дані, з яких випливає розуміння високої частоти, порушень цинк-залежних реакцій у пацієнтів із ГЦН при традиційний ІТ, в т.ч.

– за рахунок порушення антиоксидантного захисту, що відображається на тривалості госпіталізації, порушеннях свідомості, тяжкості стану, летальності.

4-й розділ описує морфологічні зміни в тканинах мозку і кишечника у пацієнтів із ГЦН при традиційній ІТ, доводить їх зв'язок як між собою, так і з дефіцитом цинку. Ці дані автор використовує як підставу та висловлює думку про існування метаболічного цинк-асоційованого компоненту кишково-мозкової вісі.

5-й розділ підтверджує наявність взаємних впливів між мозком, кишечником та метаболізмом цинку у пацієнтів із ГЦН на основі дослідження маркерів органних уражень (нейрон-специфічної енолази, інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти) та вегетативних змін, доведених методом кардіоінтервалографії.

6-й розділ обґрунтовує розробку методу оптимізації ІТ у пацієнтів із ГЦН на фоні гіпоцинкемії призначенням препарату цинку і донатора сульфгідрильних груп. З цього розділу випливає здатність оптимізованої тактики ІТ коригувати змінені цинк-залежні реакції у пацієнтів групи дослідження відносно традиційної ІТ.

7-й розділ доводить здатність оптимізованої тактики ІТ зменшити виразність гастроінтестинальної недостатності, тяжкість стану хворих і частоту реєстрації синдрому системної запальної відповіді у пацієнтів із ГЦН відносно традиційної тактики ІТ. Тут же автор демонструє етапи розробки статистичної моделі прогнозу ризику розвитку дефіциту цинку у обстежених пацієнтів.

8-й розділ присвячений аналізу і узагальненню отриманих результатів дослідження, їх оцінці відносно наукових даних, отриманих в інших дослідженнях. Розділ дозволяє сформулювати остаточну думку щодо завершеності та значимості отриманих результатів і логічно передую висновкам і практичним рекомендаціям.

Висновки повністю відповідають меті та завданням дослідження, чітко і повною мірою відображають отримані результати.

Практичні рекомендації є чіткими, детальним, доступними для практичного використання і можуть бути широко впроваджені в лікувальних закладах.

Висновок щодо академічної доброчесності.

Аналіз дисертаційної роботи Теріва П.С. не встановив наявності фальсифікацій, плагіату та інших порушень академічної доброчесності.

Недоліки, зауваження і уточнення щодо змісту і оформлення дисертації.

Ознайомлення з роботою та її аналіз справили загальне позитивне враження. Дисертація оформлена належним чином, добре ілюстрована графічним, табличним матеріалом, мікрофотографіями. Разом з тим в роботі зустрічаються чисельні скорочення, що утруднює читання, є стилістичні помилки. Стилїстика викладання тексту дещо складна для швидкого сприйняття матеріалу. Але ці недоліки не є принциповими і не знижують цінності зробленої наукової роботи та отриманих автором результатів.

Тим не менш з метою уточнення і в порядку дискусії дисертанту необхідно дати відповіді на такі запитання:

1. Чи не було б логічним та більш ефективним використання парентерального шляху введення препаратів цинку з огляду на наявність гастроінтестинальної недостатності у пацієнтів із ГЦН?
2. Як практична кінцева мета використання запропонованого Вами способу прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку?
3. Які прояви і наслідки порушення вмісту цинку з боку початково інтактного гіпокампу Ви спостерігали у Вашому дослідженні?
4. Чому при статистично значимому позитивному впливу оптимізованої тактики ІТ на клінічний перебіг основного захворювання та тяжкість стану пацієнтів не зменшилась достовірно летальність в групі досліджування?

Висновок.

Дисертаційна робота «Цинк-залежні реакції у хворих з гострою церебральною недостатністю: клінічні прояви, патогенетичні механізми, оптимізація інтенсивної терапії» є самостійною завершеною науковою працею Теріва Петра Степановича з високим рівнем актуальності, змістом наукових положень, наукової новизни, практичної значимості, науково-методологічного виконання, обґрунтування отриманих результатів, які вирішують наукове завдання підвищення ефективності інтенсивної терапії хворих з гострою церебральною недостатністю, яка відповідає пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами та доповненнями, наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій» від 12.01.2017 року № 40, наказу Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук від 23.09.2019 № 1220 та Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 року №167, а її автору може бути присуджений науковий ступінь доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент

професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор



(Handwritten signature)
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕННИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
(Handwritten signature)
" 10 " 20 20

С.О. Дубров