

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

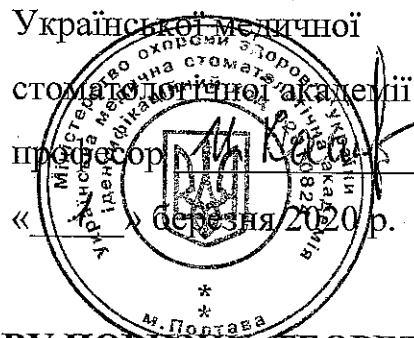
Проректор з наукової роботи

Української медичної
стоматологічної академії

професор

І.П. Кайдашев

« 6 березня 2020 р.



**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

за результатами фахового семінару при Українській медичній стоматологічній академії щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи заочного аспіранта **Басараба Ярослава Олексійовича** за темою **«Метаболічні зміни в тканинах нирок у різні стадії експериментальної опікової хвороби та їх корекція ліпіном»**, поданої на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина (протокол № 1 від 23 лютого 2021 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Міщенко І.В.

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., к.мед.н., доцент Гришко Ю.М., к.мед.н., доцент Денисенко С.В., к.мед.н., доцент Міщенко А.В., к.мед.н., доцент Соловйова 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.б.н., доцент Білець М.В.; проректор з наукової роботи, професор кафедри внутрішніх хвороб №3, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор Кайдашев І.П.; співробітники кафедри фізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Міщенко І.В., д.мед.н., проф. Весніна Л.Е., д.мед.н., професор Запорожець Т.М., к.б.н., доцент Соколенко В.М;

співробітники кафедри гігієни та екології: зав. каф., д.мед.н., професор Катрушов О.В.; співробітники кафедри гістології, цитології, ембріології: зав. каф., д.мед.н., професор Шепітько В.І., д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; співробітники кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією: зав. каф., к.мед.н., доцент Луценко Р.В., к.мед.н., доцент Капустянська А.А.; співробітники кафедри каф. мікробіології, вірусології та імунології: зав. каф., д.мед.н., професор Лобань Г.А., к.мед.н., доцент Фаустова М.О., к.мед.н., доцент Ананьєва М.М.; зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, організації та економіки охорони здоров'я з лікарсько-трудовою експертизою, д.мед.н., професор Голованова І.А.; директор НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики к.мед.н., ст.н.сп. Шликова О.А.

Всього присутніх: 23 особи.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи заочного аспіранта кафедри біологічної та біоорганічної хімії Басараба Ярослава Олексійовича за темою «Метаболічні зміни в тканинах нирок у різні стадії експериментальної опікової хвороби та їх корекція ліпіном» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація 14.03.04 «Патологічна фізіологія»).

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Української медичної стоматологічної академії (протокол № 3 від 12.06.2016 р.).

Дисертація виконана на базі Української медичної стоматологічної академії.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Нетюхайло Лілія Григорівна, професорка кафедри біологічної та біоорганічної хімії Української медичної стоматологічної академії.

Рецензенти:

Шепітько Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології УМСА, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 2 публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув ступінь науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Капустянська Анна Анатоліївна, кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією УМСА, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікацію у виданнях, проіндексованих у базі даних 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 п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь заочного аспіранта кафедри біологічної та біоорганічної хімії Басараба Ярослава Олексійовича.

Високоповажний пане голову! Вельмишановні учасники семінару!

За оцінками ВООЗ, щорічно у всьому світі щорічно трапляється 11 млн травм від опіків, з яких 180 тис. є смертельними.

За даними Національного центру запобігання й контролю ушкоджень (США), за рік число пацієнтів з опіками становить приблизно 1,2 млн осіб (0,4% від загального числа жителів). Первинні витрати на лікування пацієнта в опіковому центрі для США становлять близько 200 тис. доларів, а сумарні річні витрати – 11-18 млрд. доларів.

Згідно зі статистичними даними ВООЗ, опіки є 3-ю за частотою причиною смерті від травм.

Термічні ураження, як відомо, спричиняють системний каскад метаболічних, функціональних та структурних змін, відомий як опікова хвороба (ОХ), що негативно впливає на внутрішні органи та сприяє розвитку поліорганної недостатності.

Одним із наслідків тяжких опіків може бути розвиток гострої ниркової недостатності. При цьому смертність від опікової хвороби, ускладненої гострим пошкодженням нирок, досягає 80%.

Проте механізми метаболічних, функціональних та морфологічних ниркових порушень у різних періодах опікової хвороби все ще з'ясовані недостатньо.

Певні перспективи патогенетичної терапії патології нирок за умов ОХ можуть бути пов'язані з використанням ліпосомальної форми природного ліофілізованого фосфатидилхоліну – препарату «Ліпін», який має антигіпоксичну, антиоксидантну, мембранопротекторну, протизапальну та дезінтоксикаційну дію, а також здатність покращувати регіонарну гемодинаміку в різних органах.

Метою цієї роботи було з'ясування закономірностей розвитку оксидативно-нітрозативного стресу, протеїназно-інгібіторного дисбалансу та гіперкатаболізму білків і ліпідів у тканинах нирок за умов з порушенням їх функціонального та морфологічного стану у динаміці розвитку експериментальної опікової хвороби та при застосуванні ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (ліпіну).

Робота виконана на 86 білих щурів-самцях репродуктивного віку (5 місяців) масою 180-220 г Розподіл тварин за групами експерименту наведено на слайді:

Опікову хворобу моделювали шляхом занурення епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки тварин у гарячу воду ($t +70-75^{\circ}\text{C}$) під легким ефірним наркозом, протягом 7 с, що призводило до розвитку опіку ША-Б ступеня.

Ліпін вводили внутрішньоочеревинно щоденно в дозі 50 мг/кг відразу після моделювання ОХ.

Евтаназію тварин проводили під ефірним наркозом на 1-у, 7-у, 14-у, 21-у, 28-у добу, що відповідає стадіям опікового шоку, токсемії та септикотоксемії.

Біохімічні методи дослідження наведено на слайді.

У гомогенаті нирок щурів визначали швидкість генерування супероксиданіонрадикала, вміст окисномодифікованих протеїнів, вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-реактантів), активність супероксиддисмутази, каталази, NO-синтази та її конститутивної й індукційної ізоформ, концентрацію пероксинітриту, загальну протеолітичну та антитриптичну активність, вміст продуктів деполімеризації колагену та протеогліканів (вільного гідроксипроліну та гексуранових кислот), фосфоліпідів, триацилгліцеролів, вільних жирних кислот, активність лактатдегідрогенази.

Функціональний стан нирок білих щурів вивчали за умов індукованого діурезу.

Вміст креатиніну в сироватці крові та сечі досліджували за методом Поппера, натрію – колориметричним методом із застосуванням набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна).

На підставі отриманих даних розраховували такі показники: хвилинний діурез, швидкість клубочкової фільтрації, екскрецію натрію, реабсорбцію води та натрію.

Для патоморфологічного дослідження нирок застосовували забарвлення гематоксиліном і еозином і пікрофуксином за Ван Гізоном.

Отримані дані піддавали статистичній обробці.

Моделювання опікової хвороби супроводжується суттєвим збільшенням продукції супероксиданіонрадикала різними джерелами, перш за все, мітохондріальним дихальним ланцюгом, підвищенням концентрації вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – ТБК-реактантів (протягом усього часу спостереження), надмірною окисною модифікацією

протеїнів (до 21-шої доби опікової хвороби), що вказує на істотну активацію вільнорадикального окиснення біополімерів.

Введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну суттєво обмежує у динаміці експериментальної опікової хвороби розвиток цих процесів, що підтверджується вірогідним зменшенням у всі стадії опікової хвороби продукції супероксиданіонрадикала, концентрації ТБК-реактивних та вмісту окисно-модифікованих протеїнів.

Декомпенсований характер пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах нирок у перші тижні опікової хвороби підтверджується суттєвим підвищенням приросту концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації гомогенату нирок в прооксидантному буферному розчині, а також зниженням активності ферментів – супероксиддисмутази та каталази.

Звертає на себе увагу, що при введенні ліпіну після моделювання ОХ декомпенсований характер ПОЛ у тканинах нирок тримається тільки впродовж 2 тижнів, оскільки саме в цей час виявляється вірогідне збільшення приросту концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації. Проте значення цього показника вірогідно поступається результатам відповідних груп без корекції ОХ.

Антиоксидантна дія ліпіну підтверджується також збільшенням у гомогенаті нирок активності супероксиддисмутази (починаючи зі стадії ранньої токсемії) та каталази (починаючи зі стадії опікового шоку).

При відтворенні експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок підвищується активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази (протягом перших 3-х тижнів після ураження) при зменшенні активності конститутивного ізоферменту. Ці зміни супроводжуються збільшенням концентрації високотоксичної активної форми азоту – пероксинітриду.

Введення ліпіну значно обмежує у динаміці експериментальної опікової хвороби розвиток нітрозативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується вірогідним зменшенням активності NO-синтази за рахунок

її індуцибельної ізоформи (з нормалізацією через 3 тижня), усуненням дисбалансу між iNOS та cNOS, зменшенням концентрації пероксинітриту.

При відтворенні експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок порушується білковий обмін, що підтверджується стійким підвищенням загальної протеолітичної активності, збільшенням продуктів деполімеризації колагену та протеогліканів - гідроксипроліну та гексуранових кислот, розвитком ендогенної інтоксикації, пов'язаної зі збільшенням продуктів деградації протеїнів з молекулярною масою 300-5000 Да (молекул середньої маси).

Ендогенна інтоксикація, за нашими даними, прогресує протягом перших 3-х тижнів після відтворення ОХ, із максимумом розвитку в стадії токсемії та септикотоксемії.

Введення ліпіну значно обмежує у динаміці експериментальної опікової хвороби протеолітичну активність у тканинах нирок і деполімеризацією в них колагену та протеогліканів, зменшуючи концентрацію гідроксипроліну та гексуранових кислот, істотно обмежує вміст маркерів ендогенної інтоксикації – молекул середньої маси (особливо в період септикотоксемії).

При відтворенні експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок значно активується ліполіз, що підтверджується змінами ліпідного складу, зокрема, зменшенням вмісту загальних фосфоліпідів та триацилгліцеролів, зростанням концентрації вільних жирних кислот.

Застосування ліпіну на тлі експериментальної опікової хвороби, за нашими даними, обмежує ліполіз у тканинах нирок, що підтверджується підвищенням вмісту загальних фосфоліпідів та триацилгліцеролів, зменшенням концентрації вільних жирних кислот.

Одним з ключових ферментів гліколізу, що має суттєвий вплив на редокс потенціал клітини, є лактатдегідрогеназа (LDH). Функція ферменту

полягає в каталізі оборотного перетворення лактату в піруват із відновленням NAD^+ до NADH і навпаки.

LDH – це цитоплазматичний фермент, який присутній майже у всіх тканинах, але у нирках (поряд з м'язами та печінкою) він виявляється у високій концентрації.

При відтворенні експериментальної опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок пригнічується активність загальної лактатдегідрогеназа, що є прогностично несприятливим показником формування ниркової недостатності через ризик розвитку лактоацидозу.

Введення ліпіну на тлі експериментальної опікової хвороби збільшує у тканинах нирок у періоди опікового шоку, ранньої токсемії та септикотоксемії активність загальної лактатдегідрогенази.

Відтворення опікової хвороби у щурів супроводжується змінами функціонального стану нирок, характерними для гострої ниркової недостатності, з ознаками олігурії (у фазу опікового шоку) та поліурії (в періоди токсемії та септикотоксемії) з істотним зменшенням швидкості гломерулярної фільтрації, розрахованої за кліренсом ендogenous креатиніну, зниженням головного енергозалежного ниркового процесу - абсолютної реабсорбції натрію.

Введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну на тлі експериментальної опікової хвороби покращує функціональний стан і структуру нирок (переважно у періоди токсемії та септикотоксемії): суттєво збільшує гломерулярну фільтрацію, коригує процес реабсорбції натрію.

Експериментальна опікова хвороба викликає суттєві патоморфологічні зміни як у кірковій, так і в мозковій речовинах нирок щурів, починаючи зі стадії опікового шоку, що виявляється у вигляді ішемії коркової речовини нирок тварин із значним венозним повнокрів'ям та крововиливами в мозковій речовині, пошкодження стінок ниркових каналців та структури ниркових тілець, фрагментацією колагенових волокон базальних мембран гломерул та ниркових каналців.

Застосування ліпіну має позитивний ефект на кіркову та мозкову речовину нирок щурів у динаміці експериментальної опікової хвороби, покращує морфофункціональний стан мікросудин, обмежує набряк інтерстицію та запальну інфільтрацію. Це виявляється відсутністю значного спадіння ниркових тілець, переважним збереженням еозинофільної речовини на апікальній поверхні епітелію проксимальних ниркових каналців щурів, меншим пошкодженням колагенових волокон у складі капсули ниркових клубочків.

Підсумовуючи результати експериментального дослідження слід наголосити, що ОХ викликає суттєві функціональні та патоморфологічні розлади, що вказують на розвиток гострої ниркової недостатності, або за термінологією міжнародної робочої групи – гострого пошкодження нирок.

Ця патологія супроводжується ознаками оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, значними розладами ліпідного, протеїнового та вуглеводного метаболізму, а саме дисбалансом протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, деполімеризацією колагену та протеогліканів, розвитком ендогенної інтоксикації, пов'язаної зі збільшенням молекул середньої маси, ліполізом і пригніченням активності загальної лактатдегідрогенази.

Застосування ліпіну як засобу патогенетичної терапії гострого пошкодження нирок після термічного ураження шкіри супроводжується зменшенням патоморфологічних змін цих органів, покращує їхню екскреторну та натрійрегуляторну функції, обмежує ознаки оксидативно-нітрозативного стресу, коригує протеїназно-інгібіторний дисбаланс та усуває гіперкатаболізм білків і ліпідів, що доводить наявність у ліпосомальної форми фосфатидилхоліну нефропротекторних властивостей за умов експериментальної опікової хвороби.

На висновках дозвольте не зупинятися, оскільки вони роздані учасникам семінару.

Дякую за увагу!

Рецензенти дали позитивні рецензії.

Було задано 25 запитань, на які здобувачем дані відповіді.

В дискусії взяли участь: завідувач кафедри патофізіології, д.мед.н., професор Костенко Віталій Олександрович, проректор з наукової роботи, професор кафедри внутрішніх хвороб №3, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор Кайдашев І.П., завідувачка кафедри біологічної та біоорганічної хімії, д.мед.н., професор Непорада К.С., завідувач кафедри гігієни та екології, д.мед.н., професор Катрушов О.В., завідувачка кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я, організації та економіки охорони здоров'я з лікарсько-трудовою експертизою, д.мед.н., професор Голованова І.А.; завідувач кафедри фізіології, доктор медичних наук, професор Міщенко І.В.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. В останні роки є тенденція до росту опікового травматизму не тільки в побуті, але й внаслідок збільшення числа різних катастроф, стихійних лих і воєнних дій. Опіки є однією з розповсюджених у світі форм травматичних ушкоджень. По даним національного центру запобігання й контролю ушкоджень (США), за рік число пацієнтів з опіками становить приблизно 1,2 млн. чоловік (0,4% від загального числа жителів). Первинні витрати на лікування пацієнта в опіковому центрі для США становлять близько 200 тис. доларів, а сумарні річні витрати 11-18 млрд. доларів.

В Україні щорічно реєструється, по різним літературним даним, 500-700 тис. опікових хворих, з яких 100-140 тис. госпіталізуються. Згідно зі статистичними даними ВООЗ, опіки - третя по частоті причина смерті від травм. Причинами летальних наслідків при опіках в 51,3% є ниркова недостатність, а в 35,5%, поліорганна недостатність. Синдром поліорганної недостатності ускладнює протікання багатьох захворювань і критичних станів і є основною причиною летальності. Описаний уперше в 80-х роках минулого сторіччя, він найбільш повно вивчений у хворих з хірургічною

патологією. Перебіг опікової хвороби супроводжується поліорганными порушеннями, однак в обпечених цей синдром практично не освітлений у вітчизняній і закордонній літературі, не вивчені його патогенез, структура, особливості клінічних і морфологічних проявів. У структурі поліорганных порушень у обпечених особливе місце займають ниркові порушення. Дотепер немає єдиного погляду на механізм ниркових порушень у всіх періодах опікової хвороби.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради факультету з підготовки іноземних студентів Української медичної стоматологічної академії (протокол № 2 від 30.11.2017 р.) та засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Української медичної стоматологічної академії (протокол № 3 від 12.06.2016 р.).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідницькою роботою, виконаною згідно з планом наукових досліджень кафедри біологічної та біоорганічної хімії Української медичної стоматологічної академії за темами «Біохімічні та патофізіологічні механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі» (№ держреєстрації 0111U005142) та «Загальні закономірності патологічних змін при експериментальній опіковій хворобі та розробка способів її корекції» (№ держреєстрації 0119U102850). Здобувач є виконавцем їх окремих фрагментів.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Автор особисто здійснив інформаційний та патентний пошук, реферування та аналіз літературних джерел з обраної теми, моделювання експериментальної опікової хвороби та застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну, збір матеріалу, проведення біохімічних і функціональних методів дослідження нирок, статистичний аналіз одержаних даних, оформлення наукових статей до

друку, що відображають основні наукові положення дослідження, написання всіх розділів дисертації, представлення.

Спільно з науковим керівником здійснено вибір теми дисертаційної роботи, її планування, постановку мети і завдань дослідження, планування експерименту, інтерпретацію одержаних результатів і формулювання висновків, а також підготовку одержаних результатів до публікації, оформлення патентів і нововведень у сфері охорони здоров'я. Частину дослідів проведено разом із співавторами статей і тез доповідей (канд. мед. наук Бондаренком В.В., канд. мед. наук Сухомлин Т.А., канд. біол. наук, доцентом Харченко С.В.), які досліджували інші органи та системи. У роботах, виконаних у співавторстві, ідея та основні положення щодо закономірностей порушень нирок при експериментальній опіковій хворобі належать дисертанту; автором не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Патоморфологічні дослідження виконано на базі кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії в співпраці з канд. мед. наук, доцентом Д.Є. Ніколенком.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота Басараба Ярослава Олексійовича виконана з використанням експериментальних, біохімічних, функціональних, патоморфологічних і математико-статистичних методів.. В експерименті була використана достатня для отримання вірогідних результатів кількість щурів - 86 білих щурів лінії Вістар. 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 № 70-н від 22 грудня 2020 року в складі Міщенко Ігоря

Віталійовича, д.мед.н., професора, завідувача кафедри фізіології (голова комісії), Денисенко Софії Валеріївни, к.мед.н, доцента, доцентки кафедри патофізіології, Фаустової Марії Олексіївни, к.мед.н, доцента, доцентки кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Скрипник Валентини Павлівни, головного метролога академії, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Басараба Ярослава Олексійовича та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених здобувачкою досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біомедичної етики. При роботі з тваринами здобувачка дотримувалася 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 Української медичної стоматологічної академії (протокол №187 від 22.10.2020 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. Здобувачем виявлено, що моделювання опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, супроводжується розвитком оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, що підтверджується суттєвим збільшенням продукції супероксиданіонрадикала різними джерелами, підвищенням активності індукцибельного ізоферменту NO-синтази, збільшенням концентрації пероксинітриду, надмірною окисною модифікацією протеїнів, декомпенсованим пероксидним окисненням ліпідів.

Показано, що при відтворенні опікової хвороби, починаючи з фази опікового шоку, у тканинах нирок виявляються ознаки гіперметаболічного стану з дисбалансом протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, деполімеризацією колагену та протеогліканів, розвитком ендогенної інтоксикації, зменшенням вмісту загальних фосфоліпідів та триацилгліцеролів, зростанням концентрації вільних жирних кислот та пригніченням активності загальної лактатдегідрогенази.

Отримало подальший розвиток уявлення, що відтворення опікової хвороби у щурів супроводжується змінами функціонального стану нирок та їх структури, характерними для гострої ниркової недостатності, з ознаками олігурії (у фазу опікового шоку) та поліурії (в періоди токсемії та септикотоксемії) з істотним зменшенням гломерулярної фільтрації, порушенням азотовидільної та натрійрегуляторної функцій нирок, формуванням у кірковій і мозковій речовинах нирок периваскулярного набряку та розладів мікроциркуляції.

Вперше виявлено, що введення ліпосомальної форми фосфатидилхоліну на тлі експериментальної опікової хвороби суттєво обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу й ознаки гіперметаболізму в тканинах нирок, істотно зменшує розвиток ендогенної інтоксикації.

Вперше виявлено, що застосування ліпосомальної форми фосфатидилхоліну за умов експериментальної ОХ покращує функціональний стан і структуру нирок.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках комп'ютерного набору, містить 10 таблиць та 51 рисунок. Складається з 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 295 джерел – 139 кирилицею та 156 латиницею, додатків. Дисертація повністю

відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40 із змінами, внесеними Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

11. Практичне значення роботи. Робота містить експериментальне обґрунтування доцільності подальших досліджень ліпіну як засобу корекції функціонально-метаболических і структурних розладів нирок при термічних опіках.

Розроблено спосіб моделювання експериментальної терапії пошкодження нирок при опіковій хворобі (патент України на корисну модель 91764 А), спосіб оцінки тяжкості ендogenous метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі (патент України на корисну модель 118359 А) та спосіб визначення активності NO-ергічної системи в тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі (патент України на корисну модель 144761).

Видано інформаційні листи про нововведення в сфері охорони здоров'я «Спосіб корекції метаболічного ацидозу в нирках та легенях при термічній травмі» (№272-2018) та «Спосіб оцінки тяжкості ендogenous метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі» (№7-2019). Спосіб оцінки тяжкості ендogenous метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі внесено також у «Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я» (№587/4/17).

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії; на кафедрі патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету; на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету ім. Петра Могили; на кафедрі клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (цикл «Загальна патофізіологія в

клінічній медицині для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів»), у науково-дослідницьку роботу Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії, практичну діяльність відділення анестезіології та інтенсивної терапії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, що підтверджено відповідними актами впровадження.

12. Повнота опублікування результатів дисертації. За темою дисертації опубліковано 28 друкованих праць, з яких 10 статей (з них 4 – у фахових журналах України та 1 стаття – у науково-медичному журналі, виданому в країні ЄС (Польща)), 12 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 3 патенти України на корисну модель, 2 інформаційних листка про нововведення в сфері охорони здоров'я та 1 нововведення, внесене у перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п. 11 Постанови Кабінету Міністрів України № 167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р.

13. Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції «Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції» (м. Тернопіль, 3-4 листопада 2011 р.), II конференції молодих учених «Фізіологія: від молекул до організму» (Київ, 8–9 жовтня 2012 р.), VI конгресі патофізіологів України (Місхор, 3-5 жовтня 2012 р.), XIV конгресі світової федерації українських лікарських товариств. (Донецьк, 4-6 жовтня 2012 р.), VIII національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленск, Россия, 25-29 мая 2014 г.), 7th International Congress of

Pathophysiology (Rabat, Morocco, 4-7 September, 2014), IX Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, Россия, 20–22 ноября 2014 г.), IV з'їзді фізіологів СНД (Сочи – Дагомыс, Россия, 8–12 октября 2014 г.), Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 16-17 листопада 2017 р.), VII Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвячені 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 10-12 жовтня 2018 р.), III Науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 19 листопада 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука у практику охорони здоров'я» (Полтава, 27 листопада 2020 р.).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

Публікації, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Басараб ЯО, Нетюхайло ЛГ. Стан вільнорадикальних процесів та антиоксидантної системи в нирках шурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3, ч. 1):31-33. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

2. Нетюхайло ЛГ, Бондаренко ВВ, Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Синдром «эндогенной» метаболической интоксикации во внутренних органах при экспериментальной ожоговой болезни. Современные достижения азербайджанской медицины. 2014;(1):88-91. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо вмісту молекул середньої маси у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

3. Нетюхайло ЛГ, Сухомлин ТА, Басараб ЯО, Бондаренко ВВ, Харченко СВ. Состояние антиоксидантной системы внутренних органов крыс при ожоговой болезни. Бюллетень сибирской медицины. 2014; 13(3):51-55. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо стану антиоксидантної системи у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

4. Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Вплив препарату Ліпін на показники вуглеводного обміну при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(4):226-228. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо впливу препарату Ліпін на показники вуглеводного обміну в тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

5. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Дія ліпіну на ферментативну ланку антиоксидантної системи нирок щурів при опіковій хворобі. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;(2):133-137. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

6. Басараб ЯО. NO-ергічна система в тканинах нирок при опіковій хворобі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(2):107-109.

7. Basarab YaO., Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in burn disease. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):191-200. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.017> (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Показники окисної модифікації білків у нирках при опіковій хворобі. Мат. наук.-практ. конф. «Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх

фармакологічної корекції» (м. Тернопіль, 3-4 листопада 2011 р.). Медична хімія. 2011;13(4):167. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

9. Сухомлин ТА, Басараб ЯО. Вільнорадикальні процеси у легенях і нирках щурів при експериментальній опіковій хворобі. Фізіологія: від молекул до організму: мат. II конф. молодих учених.: тези доп. Київ; 2012. С. 135. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо вільнорадикальних процесів у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

10. Нетюхайло ЛГ, Клименко МО, Сухомлин ТА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Басараб ЯО. Протеїназно-інгібіторний потенціал внутрішніх органів при опіковій хворобі. VI конгрес патофізіологів України: мат. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15 (3, ч.2):362. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу в тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

11. Нетюхайло ЛГ, Клименко МО, Сухомлин ТА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Басараб ЯО. Корекція препаратом «Ліпін» змін протеїназно-інгібіторного потенціалу внутрішніх органів щурів при опіковій хворобі. XIV конгрес Світової федерації українських лікарських товариств: мат. Донецьк – Київ – Чікаго; 2012. С. 67. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо впливу ліпіну на протеїназно-інгібіторний потенціал у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

12. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Свободно-радикальные процессы в тканях почек крыс при экспериментальной ожоговой болезни. Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: VIII нац. науч.-практ. конф. с международ. участием: (Смоленск, 25-29 мая 2014 г.): мат. Смоленск; 2014. С. 146-147. (Особиста участь дисертанта – аналіз

літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

13. Netyukhailo LG, Basarab YaA. Experimental correction of oxidative stress in rats' kidneys as a result of burn disease treated by "Lipin". 7th International Congress of Pathophysiology. Rabat, Morocco (4-7 September, 2014): abstracts. Rabat; 2014. P.123. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

14. Нетюхайло ЛГ, Сухомлин ТА, Басараб ЯА, Харченко СВ, Бондаренко ВВ, Ищейкина ЛК, Аветиков ДС. Содержание малонового диальдегида во внутренних органах при ожоговой болезни. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: тр. IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 20–22 ноября 2014 г.). Т.9, ч. 2. Санкт-Петербург; 2014. С.752-753. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо дослідження вмісту вторинних продуктів ПОЛ у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

15. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Окислительно-модифицированные белки в тканях почек крыс при экспериментальной ожоговой болезни. Научные труды IV съезда физиологов СНГ (Сочи – Дагомыс, Россия, 8–12 октября 2014). Сочи – Дагомыс; 2014. С.119. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

16. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Ананьева ММ. Вміст тригліцеридів у нирках щурів за умов опікової хвороби. Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 16-17 листопада 2017 р.). Суми: СумДУ; 2017. С. 73. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних,

організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

17. Клименко МО, Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ. Механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка: мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С.37-38. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо патогенезу пошкодження нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

18. Басараб ЯО. Вплив ліпіну на показники екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок щурів за умов експериментальної опікової хвороби. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 58.

19. Басараб ЯО, Ніколенко ДЄ. Патоморфологічні зміни в тканинах нирок щурів при експериментальній опіковій хворобі за умов корекції ліпосомальною формою фосфатидилхоліну. Медична наука в практику охорони здоров'я: всеукр. наук.-практ. конф.: мат. доп. (Полтава, 27 листопада 2020 р.). Полтава, 2020. С. 32. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

20. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО. Механізми та роль апоптозу при опіках. Молодий вчений. 2014;(1):163-168. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних і результатів власних досліджень щодо структурних розладів при опіках).

21. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО. Механізми запалення у обпечених. Молодий вчений. 2014;(4):89-97. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних і результатів власних досліджень щодо метаболічних розладів при опіках, написання статті).

22. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб моделювання лікування запальних захворювань нирок при опіковій хворобі. Патент України 91764 А; заявл. 06.03.2014; опубл. 10.07.2014, бюл. № 13. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, написання опису корисної моделі).

23. Нетюхайло ЛГ, Іщейкіна ЛК, Басараб ЯО, Харченко СВ. Сучасні уявлення про NO-регулюючу систему. Молодий вчений. 2015;(1):156-158. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних і результатів власних досліджень щодо механізмів нітрозативного стресу при опіках).

24. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК, винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Патент України 118359 А; заявл. 22.12.2016; опубл. 10.08.2017, бюл. №15. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, написання опису корисної моделі).

25. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб корекції метаболічного ацидозу в нирках та легенях при термічній травмі. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №272-2018. Вип. 1 з проблеми «Нормальна та патологічна фізіологія». Київ, 2018. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо корекції метаболічного ацидозу в нирках за умов експериментальної опікової хвороби).

26. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної

інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2018;(4):522-523 (№587/4/17). (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо вмісту молекул середньої маси у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

27. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Сухомлин ТА, Бондаренко ВВ, Харченко СВ, Іщейкіна ЛК. Спосіб оцінки тяжкості ендогенної метаболічної інтоксикації у внутрішніх органах при термічній травмі. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. №7-2019. Вип. 1 з проблеми «Нормальна та патологічна фізіологія».- Київ, 2019. (Безпосередньо дисертанту належать результати щодо вмісту молекул середньої маси у тканинах нирок за умов експериментальної опікової хвороби).

28. Нетюхайло ЛГ, Басараб ЯО, Гордієнко ЛП, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб визначення активності NO-ергічної системи в тканинах нирок при експериментальній опіковій хворобі. Патент України 144761; заявл. 12.05.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, написання опису корисної моделі).

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Басараба Ярослава Олексійовича відповідає спеціальності 222 – Медицина за спеціалізацією 14.03.04 «Патологічна фізіологія» згідно з її паспортом, затвердженим постановою президії ВАК України від 11.09.2002 р. № 14-09/8 за пунктом 2.4 напрямків досліджень: «Моделювання патологічних станів, процесів і хвороб з метою вивчення загальних і спеціальних закономірностей порушень і відновлення діяльності органів і функціональних систем організму, а також експериментальної терапії цих порушень».

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Басараб Ярослав Олексійович, 1986 року

народження, освіта вища, у 2012 році закінчив з відзнакою медичний факультет Української медичної стоматологічної академії за спеціальністю “лікувальна справа”. З 2012 по 2014 р. – навчався в інтернатурі за спеціальністю «Анестезіологія та інтенсивна терапія». З 2012 до 2015 – працював лікарем-анестезіологом Гадяцької ЦРЛ, з 2015 до 2020 року – працював викладачем кафедри мікробіології, вірусології та імунології. З вересня 2020 р. навчається у заочній аспірантурі кафедри біологічної та біоорганічної хімії.

За період навчання у аспірантурі здобувач набув теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Українській медичній стоматологічній академії зі спеціальності 222 – Медицина, оволодів необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів на тваринах, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з експериментальної медицини та суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників академії та студентів.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.

Українська медична стоматологічна академія має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що

базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Басараба Ярослава Олексійовича не містять виявлених текстових та інших запозичень.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Українській медичній стоматологічній академії вважають, що дисертаційна робота заочного аспіранта **Басараба Ярослава Олексійовича** за темою **«Метаболічні зміни в тканинах нирок у різні стадії експериментальної опікової хвороби та їх корекція ліпіном»** є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у з'ясуванні закономірностей розвитку оксидативно-нітрозативного стресу, протейназно-інгібіторного дисбалансу та гіперкатаболізму білків і ліпідів у тканинах нирок з порушенням їх функціонального та морфологічного стану у динаміці розвитку експериментальної опікової хвороби та при застосуванні ліпосомальної форми фосфатидилхоліну (ліпіну). Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р. № 167, та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 Медицина.

Висновок прийнято одностайно.

Голова фахового семінару,
д.мед.наук, професор



I.V. Міщенко

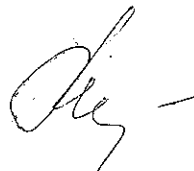
Рецензенти:

д.мед.наук, професор



V.I. Шепітько

к.мед.наук, доцент



A.A. Капустянська