

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Української медичної

стоматологічної академії

Професор  І.П. Кайдашев

2020 року



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

за результатами фахового семінару при

Українській медичній стоматологічній академії

щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи аспіранта

ТЕРІВА ПЕТРА СТЕПАНОВИЧА

**за темою «Цинк-залежні реакції у хворих з гострою церебральною
недостатністю: клінічні прояви, патогенетичні механізми, оптимізація
інтенсивної терапії»,**

поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії

за спеціальністю

222 – Медицина

(протокол № 4 від 09 червня 2020 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Литвиненко Н.В.

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

На засіданні були присутні: співробітники кафедри анестезіології та інтенсивної терапії: зав. каф., д.мед.н., проф. Шкурупій Д.А., д.мед.н., проф. Сонник Є.Г., к.мед.н., доцент Могильник А.І., к.мед.н., доцент Шумейко О.Г.; співробітники кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою: зав. каф., д.мед.н., професор Дельва М.Ю., д.мед.н., професор Литвиненко Н.В., к.мед.н., доцент Силенко Г.Я., к.мед.н., доцент Санік О.В., к.мед.н., доцент Пінчук В.А., к.мед.н., доцент Дельва І.І., к.мед.н., доцент Таряник К.А., к.мед.н., доцент Пурденко Т.Й., к.мед.н., доцент Кривчун А.М., к.мед.н., доцент Гладка В.М.; співробітники кафедри психіатрії, наркології та медичної психології: зав. каф., д.мед.н., професор Скрипніков А.М., к.мед.н., доцент Рудь В.О.; співробітники кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією: зав. каф., к.мед.н., доцент Пелипенко О.В., к.мед.н., доцент Гриценко Є.М.; зав. кафедри хірургії №1: д.мед.н., професор Ляховський В.І.; співробітники кафедри хірургії №2: зав. каф., д.мед.н., професор, Шейко В.Д., к.мед.н., доцент Крижановський О.А.; доцент кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів: к.мед.н., Кітура О.Є.; доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом: к.мед.н., Ройко Н.В.; доцент кафедри анатомії людини, к.мед.н., Гринь В.Г., доцент кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією к.мед.н., доцент Рябушко М.М.; доцент кафедри сімейної медицини і терапії к.мед.н., Кирьян О.А.

Всього присутніх: 27 осіб.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта кафедри анестезіології та інтенсивної терапії **Теріва Петра Степановича** на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії Української медичної стоматологічної академії (протокол № 1 від 07 жовтня 2016 року).

Дисертація виконана на базі Української медичної стоматологічної академії.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Шкурупій Дмитро Анатолійович, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії.

Рецензенти:

Дельва Михайло Юрійович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, має 3 наукові публікації, опубліковані за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація - у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або 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 науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Силенко Галина Ярославівна, к.мед.н., доцент кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспіранта Теріва Петра Степановича.

Текст доповіді:

Вельмишановна головуєча, вельмишановні члени фахового семінару, присутні!

Інноваційні технології останніх десятиріч дозволяють значно розширити можливості виживання тяжкохворих пацієнтів. Це відбилося на обсягах госпіталізації і ліжковому фонді відділень інтенсивної терапії, кількість яких неспинно зростає. Для пацієнтів відділень інтенсивної терапії характерним є

розвиток гострої церебральної недостатності, частота якої сягає 80%. Гостра церебральна недостатність є синдромологічною категорією, яка об'єднує гострі функціональні розлади церебрального гомеостазу.

Структура гострої церебральної недостатності є поліетіологічною, а її нозологічні форми мають високу летальність, що пов'язано, зокрема – і з гастроінтестинальними, імунними та мікроелементозними порушеннями.

Розвиток критичного стану зазвичай супроводжується нутритивним дефіцитом, зокрема – за мікроелементним складом. Покриття мікроелементних потреб рекомендовано Європейською асоціацією клінічного харчування і метаболізму як для пацієнтів відділень інтенсивної терапії, так і для пацієнтів неврологічного профілю.

Серед мікроелементів одним з основних біорегуляторів є цинк, який забезпечує цитопротективний, імунорегулюючий та антиоксидантний ефекти.

Проблема госпітального забезпечення цинком ускладнюється його субоптимальним вмістом в Європейській популяційній групі взагалі і на Полтавщині, зокрема, що пов'язано із природно низьким вмістом цинку в ґрунтах.

Тому метою нашого дослідження стало: підвищення ефективності інтенсивної терапії хворих з гострою церебральною недостатністю шляхом визначення, корекції і прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних та метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку

Відповідно до мети, сформульовані такі завдання дослідження:

1. Охарактеризувати клініко-метаболічні прояви порушення гомеостазу цинку та їх вплив на клінічний перебіг етапу інтенсивної терапії у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю.
2. Встановити морфологічні еквіваленти порушення гомеостазу цинку та його вміст у тканинах нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із гострою церебральною недостатністю.

3. Довести взаємний зв'язок патогенетичних змін з боку нервової, гастроінтестинальної систем та порушенням гомеостазу цинку у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю, які потребують інтенсивної терапії.
4. Обґрунтувати заходи оптимізації інтенсивної терапії, спрямовані на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю.
5. Оцінити ефективність оптимізованої тактики інтенсивної терапії та розробити методику прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю.

Для досягнення мети та завдань дослідження було організоване клінічне змішане (обсерваційне та проспективне контрольоване) когортне, двохетапне дослідження за участю 94 пацієнтів із гострою церебральною недостатністю в умовах інтенсивної терапії з вихідною гіпоцинкемією нижче 13 мкмоль/л, яке включало такі етапи:

- на I-у етапі: визначення цинк-залежних клініко-патогенетичних реакцій та їх взаємних зв'язків (це аналітичне дослідження типу «випадок-контроль», а також морфологічне констатуюче дослідження);
- на II-у етапі: обґрунтування заходів оптимізації інтенсивної терапії та розробка методики прогнозування (це когортне контрольоване дослідження у пацієнтів із традиційною і оптимізованою тактиками інтенсивної терапії).

Традиційна тактика інтенсивної терапії полягала у призначенні лікування відповідно діючим медико-технологічним документам Міністерства охорони здоров'я.

Оптимізована тактика інтенсивної терапії полягала у додатковому включенні відповідно до інструкцій виробників цинку сульфату моногідрату ентерально, в добовій дозі 248 мг та ацетилцистеїну внутрішньовенно, в добовій дозі 300 мг.

В нашому дослідженні термін гостра церебральна недостатність трактувався на основі визначень іноземних та вітчизняних науковців як симптомокомплекс порушень кількісного або якісного рівня свідомості, координованої активності

еферентних і аферентних систем центральної нервової системи, що виявляється тимчасовим або стійким порушенням психоневрологічного статусу хворого.

Реалізація дослідницької стратегії відбувалася з використанням клінічної діагностики ознак дефіциту цинку, визначення вмісту цинку і цинк-залежних метаболітів, аналізом морфо-функціональних характеристик нервової і гастроінтестинальної систем.

Обґрунтування ефективності оптимізованої інтенсивної терапії проводилось на основі аналізу, медико-соціальних показників.

Статистичне опрацювання даних проводилось методами описової та непараметричної статистики, а прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю проводилось з використанням методу нормованих інтенсивних показників.

На I етапі дослідження встановлено високу частоту реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю на фоні вихідної гіпоцинкемії, які зберігались протягом 7 діб при традиційній інтенсивній терапії.

Рівень цинку крові у обстежених пацієнтів протягом 7 діб залишався низьким у 80% хворих ($p=0,002$) і в 1,14 рази був нижчим від контрольного значення.

Так само низькою була активність супероксиддисмутази, як на 1-у так і на 7-у добу спостереження ($p<0,001$). Подібні результати зумовлені тим, що цинк є структурним елементом супероксиддисмутази.

Рівень тіолових сполук також був нижчим від контрольних значень як на 1-у, так і на 7-у добу спостереження ($p<0,001$ та $p<0,001$ відповідно). А саме вони є носіями сульфгідрильних груп, і одними з головних транспортерів цинку.

Водночас відмічені зв'язки рівня тіолових сполук з активністю супероксиддисмутази. А оскільки вони є транспортерами цинку, відповідно їх дефіцит спричиняє гіпоцинкгістію, що і пояснює цей зв'язок.

У обстежених пацієнтів встановлено негативний вплив гіпоцинкемії на клінічний перебіг етапу інтенсивної терапії і пов'язаних з нею змін цинк-залежних метаболітів, як між собою, так і з медико-соціальними показниками.

Морфологічні дослідження у померлих пацієнтів продемонстрували наявність стереотипних патологічних змін як у зоні церебрального ураження, так і в інтактному гіпокампі та тонкому кишечнику. Ця типовість змін свідчить про спільні механізми тканинного ураження, які притаманні критичному стану.

Водночас слід відмітити ураження початково інтактного гіпокампу та кишківника, які є тканинами з високим вмістом цинку і дуже чутливі до змін його концентрації. Можна припустити, що існує їх зв'язок із порушенням метаболізму цинку. Це підтверджують власні дані концентрації цинку в тканинах померлих пацієнтів, отримані методом полум'яної атомно-абсорбційної спектрофотометрії.

Вони свідчать про наявність гіпоцинкостії в зоні церебрального ураження у 86% випадків, в інтактному гіпокампі – у 95% випадків, у тонкому кишечнику – у 100% випадків ($p=0,009$, $p<0,001$ та $p<0,001$ відповідно).

Було відмічено прямі кореляційні зв'язки гіпоцинкостії в досліджених тканинах між собою. Водночас, такі зміни не мали достовірного зв'язку з характером основного захворювання, що знову ж таки свідчить про універсальність патогенетичних ланок, притаманних розвитку критичних станів.

Натомість встановлено, що зміни цинку в досліджуваних тканинах пов'язані із виживаємістю пацієнтів на 1-у та 3-ю доби лікування ($p=0,022$ та $p=0,003$ відповідно).

У 100% пацієнтів на фоні гіпоцинкемії була значимо вищою активність нейрон-специфічної енолази протягом усього періоду спостереження ($p<0,001$).

В групі дослідження знайшла підтвердження наявність органічного ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що було встановлено за високим рівнем, у 100% випадків органоспецифічного маркера – інтестинального білка, що зв'язує жирні кислоти ($p<0,001$).

Відомо, що порушення бар'єрних властивостей слизової оболонки кишечника є причиною бактеріальної транслокації і каскаду реакцій прозапальних інтерлейкінів.

У даному дослідженні було продемонстровано значиме збільшення концентрації інтерлейкіну-1 β крові в групі дослідження, зокрема на 7-у добу ($p < 0,001$).

У пацієнтів із гострою церебральною недостатністю за даними кардіоінтервалограм встановлено пригнічення гуморального каналу вегетативної регуляції на 1-у добу спостереження ($p = 0,004$) та зменшення функціональної напруги вегетативної нервової системи на 7-у добу спостереження ($p = 0,034$).

Кореляційний аналіз дозволив виявити численні значимі зв'язки вегетативної регуляції із забезпеченням цинку, цинк-залежними реакціями, а також участі цинк-залежних реакцій у формуванні патогенетичних механізмів перебігу гострої церебральної недостатності.

Так, на 1-у добу спостерігається наявність двох майже окремих патогенетичних ланок, зворотно поєднаних лише на рівні «Нейрон-специфічна енолаза - Тіолові сполуки». Перша з них – цинк, пов'язані з ним супероксиддисмутаза, тіолові сполуки і зростаючий на фоні зниження рівня тіолових сполук прозапальний інтерлейкін-1 β . Друга – активація симпатикотонії, яка призводить до розвитку гастроінтестинальної недостатності та ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що безпосередньо пов'язано із виразністю органічного церебрального ураження. Зв'язок зниження рівня тіолових сполук із ростом нейрон-специфічної енолази пояснюється тим, що оксидативний стрес є одним із патогенетичних механізмів церебрального ураження.

Під дією симпатикотонії на фоні церебрального ураження, викликаного, у т.ч. і зниженням антиоксидантного захисту, уражується слизова оболонка кишечника, починає розвиватися гастроінтестинальна недостатність, що підтверджує теорію формування церебро-гастроінтестинальної вісі.

На 7-у добу спостереження характер кореляційних зв'язків змінюється: збільшується їх кількість, залишаються значимими симпатикотонічні впливи, які пов'язані з органічним церебральним ураженням, гастроінтестинальною недостатністю і ураженням слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Але принциповим є активація участі виключно метаболічних цинк-залежних реакцій, які до того ж впливають на симпатикотонічну регуляцію, опосередковано впливаючи на розвиток гострої церебральної недостатності. Ці зв'язки свідчать про наявність і впливовість метаболічної ланки церебро-гастроінтестинальної вісі.

Результати I етапу дослідження довели доцільність корекції цинк-залежних реакцій у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю на фоні вихідної гіпоцинкемії, призначенням препаратів цинку та донатора сульфгідрильних груп. Вплив такої корекції на 7-у добу спостереження відносно традиційної тактики інтенсивної терапії було визначено на II етапі дослідження.

Встановлено, що за умови оптимізованої тактики інтенсивної терапії частота клінічних проявів дефіциту цинку була нижчою за всіма симптомами.

Вміст цинку значимо збільшився і в 46% перевищив нижню межу фізіологічного значення ($p=0,027$).

Також відбулись значимі позитивні зміни в активності супероксиддисмутази ($p=0,018$), вмісті тіолових сполук ($p=0,004$), нейрон-специфічної енолази ($p=0,001$), концентрації інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти ($p=0,002$) та інтерлейкіну-1 β ($p=0,031$).

Ефективність оптимізованої інтенсивної терапії було підтверджено результатами аналізу медико-соціальних показників. Зокрема, за умов її оптимізації більш часто зустрічалася динаміка зменшення виразності гастроінтестинальної недостатності ($p=0,009$).

Значимою була динаміка зменшення тяжкості стану пацієнтів за шкалою SAPS ($p=0,045$) та зменшення тяжкості гострого порушення мозкового кровообігу ($p=0,034$) за даними шкали оцінки тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я Сполучених Штатів Америки.

Було встановлено статистично значиму різницю в зменшенні частоти реєстрації ознак синдрому системної запальної відповіді ($p=0,035$).

Отримані результати надали можливість розробити прогностичну модель визначення ризику розвитку дефіциту цинку. Були відібрані діагностично значимі критерії зі значимим рівнем кореляційних зв'язків (вони наведені на слайді) і проведена оцінка їх інформативності.

А розроблена прогностична модель продемонструвала високі показники діагностичної чутливості, специфічності і точності.

Результати роботи дозволили зробити висновки, які розв'язують сформульовані завдання дослідження. Вони були Вам роздані, тому дозвольте на них не зупинятись.

Також за результатами роботи надані практичні рекомендації, представлені на слайді та роздані Вам в друкованому варіанті.

Дякую за увагу!

Було задано 14 запитань на які дисертант надав вичерпну відповідь.

В дискусії взяли участь: завідувач кафедри психіатрії, наркології та медичної психології доктор медичних наук, професор Скрипніков А.М.; завідувач кафедри хірургії № 1 доктор медичних наук, професор Ляховський В.І.; професор кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою доктор медичних наук, Литвиненко Н.В.; професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, доктор медичних наук, проф. Сонник Є.Г., доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, кандидат медичних наук Могильник А.І., доцент кафедри анатомії людини, кандидат медичних наук, доцент Гринь В.Г.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. Інноваційні впровадження організаційних, діагностичних та лікувальних медико-біологічних технологій останніх десятиріч є підтвердженням медико-соціальної значимості підвищення ефективності інтенсивної терапії пацієнтів в критичних станах і дозволили значно розширити можливості виживаємості тяжкохворих пацієнтів. Це вплинуло на тривалість

госпіталізації у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії та їх ліжковому фонді, який невинно і стабільно зростає. Для пацієнтів цих відділень характерним є розвиток гострої церебральної недостатності, частота якої сягає 80%. Даний синдром виникає переважно при станах, які вимагають організації інтенсивної терапії і об'єднує гострі функціональні розлади церебрального гомеостазу у вигляді порушень кількісного та якісного рівня свідомості, дискоординації її еферентних та аферентних систем внаслідок розвитку типового патогенетичного механізму, що призводить до тимчасових або стійких порушень психоневрологічного статусу хворого, які вимагають їх протезування та корекції, та які пов'язані із збільшенням летальності пацієнтів. Так, лише порушення мозкового кровообігу, які є однією з провідних причин гострої церебральної недостатності, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я продовжують зростати: щорічно фіксується близько 25,7 мільйонів випадків інсультів, а смертність від них складає 6,5 мільйонів випадків.

Розвиток критичного стану зазвичай супроводжується нутритивним дефіцитом, зокрема – за мікроелементним складом. Європейська популяційна група пацієнтів відділень інтенсивної терапії характеризується субоптимальним вмістом мікроелементів на момент госпіталізації, що особливо стосується міді, селену і цинку. Серед мікроелементів одним з основних біорегуляторів є цинк, який виконує ряд метаболічних функцій, забезпечуючи, зокрема, цитопротективний, імунорегулюючий і антиоксидантний ефекти. Негативний вплив дефіциту цинку відмічається, в т.ч – і у пацієнтів неврологічного профілю. Для України в цілому та Полтавського регіону, зокрема, проблема забезпеченості цинком є гострішою через більш низькі, порівняно із середньоєвропейськими, концентрації цинку в природньому середовищі.

Медико-соціальне значення оптимізації стратегій інтенсивної терапії та зростаюча частота станів, які супроводжуються гострою церебральною недостатністю на тлі вихідного субнормального вмісту цинку в Європейській популяції (в т.ч. – в Україні і у Полтавській області), обґрунтовує доцільність аналізу цинк-залежних реакцій у пацієнтів із гострою церебральною

недостатністю та розробку програм оптимізації інтенсивної терапії з врахуванням метаболізму цинку. Тому дисертаційне дослідження Теріва П.С. вирішує важливе для України в цілому та Полтавської області, зокрема, теоретичне та практичне завдання - підвищення ефективності інтенсивної терапії хворих з гострою церебральною недостатністю шляхом визначення, корекції і прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних і метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку.

2. Тема дисертації на здобуття наукового ступеня «Доктор філософії» затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету № 1 Української медичної стоматологічної академії (протокол № 2 від 19 жовтня 2016 року та засіданні проблемної комісії Української медичної стоматологічної академії (протокол №1 від 07 жовтня 2016 року)).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертаційна робота 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; термін виконання 2015–2019 р.р.). Автор був відповідальним співвиконавцем цієї роботи.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Української медичної стоматологічної академії під науковим керівництвом завідувача кафедри, д.мед.н., проф. Шкурупія Д.А.

Автор самостійно обрав напрямок наукового дослідження, провів літературний і патентний пошуки, сформулював актуальність, наукову новизну і практична значимість дослідження.

З урахуванням порад наукового керівника автор розробив дизайн та структуру дослідження, обґрунтував доцільність застосованих методів

дослідження. За результатами наукової роботи підготував і оприлюднив наукові праці та отримав деклараційний патент на корисну модель.

Автором самостійно були обрані критерії включення і виключення пацієнтів з дослідження, проведені робота із відбору пацієнтів до дослідження, аналіз медичної документації, формування груп дослідження, створена анкета реєстрації клінічних даних пацієнтів.

Автор приймав участь в лікувально-діагностичному процесі пацієнтів, які були включені в дослідження, їх клінічному та інструментальному обстеженні, а також в заборі лабораторного матеріалу.

Автор власноруч провів документальну і статистичну обробку отриманих результатів дослідження, з коректурою наукового керівника написав текст дисертаційної роботи.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота Теріва П.С. виконана за участю 94 пацієнтів із гіпоцинкемією та гострою церебральною недостатністю з використанням сучасних клінічних, біохімічних, імунологічних, інструментальних та морфологічних досліджень, відповідають меті і завданням дослідження. Організація дослідження і методи статистичного аналізу є методологічно вірними. Статистична обробка проведена коректно і в повному обсязі, достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Представлені положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 18-Н від «03» березня 2020 р. у складі: Ляховського В.І., д.мед.н., професора, завідувача кафедри хірургії № 1 (голова комісії), Крижановського О.А., к.мед.н, доцента кафедри хірургії № 2, Могильника А.І., к.мед.н, доцента кафедри анестезіології та інтенсивної терапії та Скрипник В.П., головного метролога академії, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Теріва Петра Степановича та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у ведені та оформлені первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених Терівим П.С. досліджень. Достовірність результатів дослідження підтверджується електронною базою даних.

7. Висновок комісії з питань етики. Організація дослідження відповідала діючим вимогам Гельсінської декларації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", Етичного кодексу лікаря України, Етичного кодексу науковця України, що було визнано локальною комісією з питань біомедичної етики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол засідання № 151 від 22.12.2016 р.). Перед початком дослідження у всіх законних представників пацієнтів була отримана інформована згода на участь у даному дослідженні, яка була оформлена у вигляді письмового акту за їх підписом. В разі відновлення адекватного рівня свідомості пацієнтів передбачалось отримання такої згоди безпосередньо у самого пацієнта. Поршень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. В результаті роботи у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю, які потребують інтенсивної терапії вперше доведена наявність метаболічної ланки кишково-мозкової вісі, компонентом якої є цинк-залежні реакції, які характеризуються взаємними зв'язками між рівнями цинк-залежних метаболітів, імунологічними і гастроінтестинальними змінами у обстеженого контингенту пацієнтів.

Вперше обґрунтовані заходи оптимізації інтенсивної терапії спрямовані на корекцію клініко-патогенетичних змін викликаних порушеннями гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю. Продемонстрований позитивний вплив цинку сульфату моногідрату та ацетилцистеїну на відновлення рівню цинку, тіолових сполук, збільшення активності супероксиддисмутази, зменшення вмісту нейрон-специфічної енолази, інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти, інтерлейкіну-1 β в крові. Доведені зв'язки зміни рівня нейрон-специфічної енолази та інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти крові із призначенням оптимізованої тактики інтенсивної терапії, динамікою концентрації

інтерлейкіну-1 β в крові із концентрацією і динамкою тіолових сполук та інтестинального білку, що зв'язує жирні кислоти.

Вперше оцінена ефективність включення в програму інтенсивної терапії пацієнтів із гострою церебральною недостатністю та вихідною гіпоцинкемією цинку сульфату моногідрату та ацетилцистеїну, які значимо зменшили прояви гастроінтестинальної недостатності, ознаки синдрому системної запальної відповіді, тяжкість стану.

Вперше розроблена методика прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю, які потребують організації інтенсивної терапії, яка має високі показники діагностичної чутливості, специфічності і точності.

Розширені характеристики клініко-метаболических порушень гомеостазу цинку та їх вплив на клінічний перебіг етапу інтенсивної терапії у хворих із гострою церебральною недостатністю, які полягають у високій частоті реєстрації клінічних проявів дефіциту цинку, збереженні гіпоцинкемії протягом 7 діб, низькій активності супероксиддисмутази крові, зниженому рівні тіолових сполук крові, наявності зв'язків метаболических цинк-залежних показників з летальністю пацієнтів, загальною тривалістю госпіталізації у лікувально-профілактичному закладі, тривалістю госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії, оцінкою виразності гастроінтестинальної недостатності.

Поглиблене уявлення про наявність стереотипних патологічних реакцій у пацієнтів, які потребують організації інтенсивної терапії, що доведено тотожними морфологічними змінами не лише в зоні церебрального ураження, але й в інтактному гіпокампі та тонкій кишці.

Вперше продемонстрований взаємний зв'язок між концентраціями цинку в зоні церебрального ураження, первинно інтактному гіпокампі та тонкій кишці, а також зв'язок останньої із виживанням пацієнтів з гострою церебральною недостатністю, які потребують організації інтенсивної терапії.

Здобуло подальший розвиток вчення про формування функціональної кишково-мозкової вісі, що доведено взаємними зв'язками між рівнями маркерів

церебрального ураження, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, змінами гуморального каналу вегетативної регуляції і функціональної напруги вегетативної нервової системи за даними кардіоінтервалографії.

9. Теоретичне значення. Дисертаційна робота розв'язує важливу наукову задачу, яка полягає у підвищенні ефективності інтенсивної терапії хворих з гострою церебральною недостатністю шляхом визначення, корекції і прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних та метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертація є рукописом, представленим на 193 сторінках комп'ютерного тексту, що складається із анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, перелік літератури, додатків. Текст дисертації містить 15 таблиць, 31 графік, 6 фотографій. Список літератури на 26 сторінках включає 260 літературних джерел, з яких 71 – кирилицею, 189 – латиницею.

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

11. Практичне значення роботи. Встановлена доцільність врахування при проведенні інтенсивної терапії вихідних значень рівня цинку крові та їх динамічних змін у пацієнтів з гострою церебральною недостатністю.

Продемонстрована більша виразність порушень вмісту цинку і пов'язаних із ним негативних метаболічних реакцій (зниження рівня тіолових сполук та активності супероксиддисмутази) у пацієнтів з психопатологічними реакціями алкогольного генезу.

Обґрунтована необхідність врахування у пацієнтів з гострою церебральною недостатністю стану вегетативної нервової системи за даними кардіоінтервалографії протягом всього періоду інтенсивної терапії, а також зміни рівня цинку, тіолових сполук, інтестинального білка, що зв'язує жирні кислоти та активності супероксиддисмутази починаючи із 1-ї доби лікування.

Доведена можливість підвищення ефективності інтенсивної терапії у пацієнтів з гострою церебральною недостатністю та наявною гіпоцинкемією додатковим призначенням в програму інтенсивної терапії цинку сульфату моногідрату ентерально в добовій дозі 248 мг та ацетилцистеїну внутрішньовенно в добовій дозі 300 мг відповідно до інструкцій виробників.

Рекомендований високоспецифічний, високочутливий і точний метод прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю в умовах інтенсивної терапії, що був розроблений в процесі виконання роботи (Терів П. С., Шкурупій Д. А. Спосіб прогнозування розвитку недостатності цинку у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: пат. 103559 Україна: МПК А61В 5/0205. № u201505366; заявл. 02.06.15; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24 (кн. 1). 172 с.).

Результати роботи впроваджені в роботу лікувально-профілактичних закладів Полтави, Вінниці, Львова, Нових Санжар та в навчальний процес в Української медичної стоматологічної академії, Державному закладі «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, Львівському національному медичному університеті ім. Данила Галицького, Івано-Франківському національному медичному університеті.

12. Повнота опублікування результатів дисертації. Матеріали дисертації відображені в 21 науковій праці, з яких: 8 - статей в періодичних фахових виданнях (в т.ч. 1 - в журналі, який входить до наукометричної бази Scopus і видається у державі, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 7 – в 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. 5 наукових праць надруковані без співавторів.

Публікації результатів дисертаційної роботи відповідають вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р.

13. Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи оприлюднені на всеукраїнських і міжнародних науково-практичних конгресах, симпозиумах, конференціях: VI Національний конгрес анестезіологів України, м. Львів, Україна, 2013 р.; Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней» (м. Бухоро, Узбекистан, 2013 р.); VI Британсько-Український симпозиум «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу» (м. Київ, Україна, 2014 р.); The European Scientific and Practical Congress "Global scientific unity 2014" (м. Прага, Чехія, 2014 р.); «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Полтава, Україна, 2014 р.); «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, Україна, 2015 р.); VII Національному конгресі Асоціації анестезіологів України (м. Дніпро, Україна, 2016 р.); IV Галицькі анестезіологічні читання (м. Тернопіль, Україна, 2018 р.); Конгресі анестезіологів України – 2018 (м. Київ, Україна, 2018 р.); XI Британсько-Український симпозиум «Інноваційні технології та методики в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Київ, Україна, 2019 р.); Конгресі анестезіологів України – 2019 (м. Київ, Україна, 2019 р.).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Цинк-залежні впливи при інтенсивній терапії у хворих з неврологічною патологією. *Вісник проблеми біології і медицини*. 2014. Т. 3 (109), Вип. 2. С. 48-52. (Автором проведений аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).

2. Teriv P., Shkurupii D., Hryshko Y. Condition and consequences of zinc metabolic disorder in patients with neurosurgical pathology requiring intensive care.

Wiadomości Lekarskie. 2016. T. LXIX, N. 6. P. 726-729. (Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).

3. Терів П. С. Гостра церебральна та гастроінтестинальна недостатності: нейровегетативні впливи, особливості перебігу. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2018. Т. 18, Вип. 2(62). С. 122–127. (Автор сформулював мету і завдання дослідження, приймав участь в зборі даних, проводив їх статистичну обробку і аналіз, підготував текст статті).

4. Teriv P. S., Udovytska N. O. Zinc deficiency in patients with acute cerebral insufficiency requiring intensive care: risk factors and predictive markers. *World of medicine and biology*. 2019. № 1(67). P. 99–102. (Автором організований забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст статті).

5. Терів П. С. Екстрацеребральні цинк-залежні порушення та їх корекція у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю. *Вісник Української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини"*. 2019. Т. 19, Вип. 2(66). С. 82–86. (Автором самостійно проведено аналіз літератури за темою дослідження, сформульовано мету та завдання, проведена статистична обробка і аналіз отриманих показників, підготовлений текст статті).

6. Терів П. С. Концентрація цинку в тканинах мозку й кишечника при гострій церебральній недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 5(100). С. 91-95. (Автором організовано дослідження отриманого матеріалу, проведений аналіз та узагальнення матеріалу, підготовлений текст статті).

7. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обґрунтування та клінічна ефективність корекції гомеостазу цинку в інтенсивній терапії гострої церебральної недостатності. *Медицина невідкладних станів*. 2019. № 6(101). С. 50-55. (Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка та узагальнення даних, підготовлений текст статті).

8. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Обмін цинку, регуляція антиоксидантного захисту та їх корекція у хворих з гострою церебральною недостатністю. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*. 2019. № 2(87). С. 141-146. (Автором проведено забір матеріалу, статистична обробка даних, підготовлений текст статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Актуальність оптимізації ентерального харчування препаратами цинку у хворих з церебральною патологією в умовах інтенсивної терапії. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2013. № 2Д. С. 496-498. (Автором розроблена концепція дослідження, підготовлений текст публікації).

10. Недостаточность цинка при критических состояниях / Терив П. С., Холод Д. А., Шкурупий Д. А., Рябушко М. М. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней», г. Бухоро, 8 ноябрь. 2013 г. Бухоро, 2013. С. 193-194. (Автором запропонована ідея роботи, підготовлений текст публікації).

11. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Рева М. О. Гастроінтестинальна недостатність у критичних хворих з церебральною патологією. *Острые и неотложные состояния в практике врача: матеріали шостого Британсько-Українського симпозіуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу»*, м. Київ, 24-25 квітня 2014 р. Київ, 2014. С. 49. (Автором розроблена концепція дослідження, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст публікації).

12. Терів П. С. Стан та наслідки порушень обміну цинку у хворих з церебральною патологією в умовах інтенсивної терапії. Тези доповідей науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів "Актуальні питання клінічної медицини", м. Полтава, 26 травня 2014 р. Полтава,

2014. С. 91. *(Автором розроблена ідея дослідження, проведена статистична обробка та узагальнення даних, підготовлений текст публікації).*

13. Teriv P. S., Shkurupiy D. A. The importance of neuroimmune modulating characteristics of zinc in patients with cerebrovascular pathology. The European Scientific and Practical Congress "Global scientific unity 2014", Prague, 26-27 september 2014. Prague, 2014. P. 193-195. *(Автором запропонована ідея роботи, підготовлений її текст).*

14. Терів П. С. Формування дефіциту цинку в інтенсивній терапії хворих з неврологічною патологією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 20 листопада 2015 р. Полтава, 2015. С. 30. *(Автором організований забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст публікації).*

15. Терів П. С., Шкурупій Д. А., Терів К. О. Проблеми в діагностиці гастроінтестинальної недостатності в пацієнтів у критичних станах. *Медицина неотложных состояний*: матеріали VII Національного конгресса Ассоциации анестезиологов Украины, г. Днепр, 21-24 сентября 2016 г. Днепр, 2016. № 4(75). С. 230-231. *(Автором запропонована ідея роботи, підготовлений її текст).*

16. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Вегетативні механізми формування гастро-інтестинальних порушень у хворих з ішемічним інсультом, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» IV Галицькі анестезіологічні читання, м. Тернопіль, 15-16 лютого 2018 р. Тернопіль, 2018. № 1(82). С. 102-103. *(Автором організований забір матеріалу, проведена статистична обробка даних, підготовлений текст публікації).*

17. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Прогностичні фактори розвитку недостатності цинку у неврологічних хворих, які потребують інтенсивної терапії. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*: матеріали конгресу анестезіологів України, м. Київ, 13-15 вересня 2018 р. Київ, 2018. № 3(84). С. 103. *(Автором запропонована концепція дослідження, проведена статистична обробка даних).*

18. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Кишково-мозкова вісь при гострій церебральній недостатності: акцент на метаболізмі цинку. *Медицина невідкладних станів: тези одинадцятого Британсько-українського симпозиуму (БУС-11) «Інноваційні технології та методики в анестезіології та ІТ»*, м. Київ, 17–20 квітня 2019 р. Київ, 2019. № 2(97). С. 257-258. *(Автором проведені забір матеріалу, статистична обробка даних та їх аналіз).*

19. Шкурупій Д. А., Терів П. С. Метаболічні ланки інтеркурентності при гострій церебральній недостатності. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія: матеріали конгресу анестезіологів України*, м. Київ, 19-21 вересня 2019 р. Київ, 2019. № 3(88). С. 96. *(Автором запропонована ідея роботи, проведений аналіз клініко-параклінічних даних, сформульований висновок роботи).*

Наукові праці які додатково відображають наукові результати дисертації:

20. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Спосіб прогнозування розвитку недостатності цинку у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: пат. 103559 Україна: МПК А61В 5/0205. № u201505366; заявл. 02.06.15; опубл. 25.12.15, Бюл. № 24 (кн. 1). 172 с. *(Автором запропонована ідея створення корисної моделі, організований збір та статистична обробка клінічних даних).*

21. Терів П. С., Шкурупій Д. А. Дефіцит цинку: акцент на питаннях інтенсивної терапії гострої церебральної недостатності. Загальна теорія здоров'я і здоров'язбереження: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука. Харків: Рожко С. Г., 2017. С. 153 – 158. *(Автором проведений літературний пошук і узагальнення його результатів).*

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Теріва Петра Степановича відповідає спеціальності 222 – Медицина.

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Терів Петро Степанович, 1988 року народження, освіта вища, у 2012 році закінчив медичний факультет Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». З 2012 по 2014 роки проходив інтернатуру з очною частиною на кафедрі анестезіології та

інтенсивної терапії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» і заочною частиною в Полтавській обласній клінічній лікарні ім. М.В. Скліфосовського. Паралельно з інтернатурою пройшов навчання в магістратурі, яку закінчив з відзнакою у 2014 р., захистивши освітньо-кваліфікаційну роботу. По закінченні інтернатури у 2014 році працював лікарем-анестезіологом Хорольської центральної районної лікарні. З 2014 р. по 2016 р. пройшов підготовку в клінічній ординатурі Вищого державного навчального закладу України "Українська медична стоматологічна академія" за спеціальністю "Анестезіологія". Неодноразово приймав участь і був відзначений дипломами за призові місця на наукових конференціях.

З 2016 року працює на посаді завідувача відділення анестезіології та інтенсивної терапії Комунального підприємства "Міський клінічний пологовий будинок Полтавської міської ради". Паралельно з основною діяльністю з вересня 2016 року навчається в аспірантурі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Української медичної стоматологічної академії за очною вечірньою формою. З 2020 року є головним позаштатним анестезіологом м. Полтава.

За період навчання в 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 експериментальних та клінічних досліджень, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з анестезіології та інтенсивної терапії, суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників кафедри, студентів, пацієнтів, колег з практичної охорони здоров'я.

За період наукової діяльності Терів П.С. оприлюднив 27 наукових праць з яких 21 - безпосередньо за темою дисертаційної роботи.

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 Теріва П.С. «Цинк-залежні реакції у хворих з гострою церебральною недостатністю: клінічні прояви, патогенетичні механізми, оптимізація інтенсивної терапії» не містила виявлених текстових та інших запозичень.

ПОСТАНОВИЛИ

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 аспіранта Теріва П.С. на тему «Цинк-залежні реакції у хворих з гострою церебральною недостатністю: клінічні прояви, патогенетичні механізми, оптимізація інтенсивної терапії» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у підвищенні ефективності інтенсивної терапії хворих з гострою церебральною недостатністю шляхом визначення, корекції і прогнозування ризику розвитку клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних та метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку.

Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р. № 167, та вимогам затверджених Наказом Міністерства освіти і

науки України від 12.01.2017 р. № 40. І може бути представлена до офіційного захисту за спеціальністю 222 – Медицина.

Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару,
д. мед. наук, професор



Н.В. Литвиненко

Рецензенти:

д.мед.н., професор



М.Ю. Дельва

к.мед.н., доцент



Г.Я. Силенко

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



В.М. Соколенко