

Відгук

офіційного опонента д.мед.н, професора Галушко Олександра Анатолійовича, щодо дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії Теріва Петра Степановича «Цинк-залежні реакції у хворих з гострою церебральною недостатністю: клінічні прояви, патогенетичні механізми, оптимізація інтенсивної терапії», яка подана до офіційного захисту за спеціальністю 222 Медицина до спеціалізованої Вченої ради ДФ 44.601.010 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України

Ступінь актуальності обраної теми. Гостра церебральна недостатність є синдромологічною нозологічною формою з широким спектром вегетативних, аферентних, еферентних, психопатичних центрогенних порушень, яких об'єднує єдиний механізм, пов'язаний із неспецифічними патогенетичними факторами, підсумком яких є набряк чи/або набухання, ішемія і гіпоксія структур головного мозку. Ініціація таких неспецифічних механізмів притаманна саме перебігу критичних станів, що пояснює високу (до 80%) частоту розвитку гострої церебральної недостатності у відділеннях інтенсивної терапії. Первинні причини гострої церебральної недостатності (травматичні ушкодження мозку, гострі порушення мозкового кровообігу, гострі отруєння) залишаються провідними причинами смерті як в Україні, так і в світі.

Сучасні уявлення про механізми церебрального ураження розглядають вазогенний, цитотоксичний, імунний, оксидативний, іонний та інший механізми. При цьому сучасні наукові погляди все більше концентруються на розгляді тонких біохімічних, імунних і генетичних механізмів, а також на зв'язку цих процесів з іншими органами і системами.

При організації інтенсивної терапії, зокрема, при церебральних порушеннях виникає проблема забезпечення пацієнта енергопластичними надходженнями, що пов'язано із повним чи частковим унеможливленням використання фізіологічного шляху надходження нутрієнтів та зміненими потребами у цих речовинах. Серед іншого виникає дефіцит есенціальних нутрієнтів, зокрема – цинку.

Цинк повинен розглядатись не лише як компонент мікроелементного забезпечення, але й як системний регулятор багатьох механізмів, в т.ч. тих, що беруть участь у формуванні гострої церебральної недостатності.

Таким чином, висока частота розвитку гострої церебральної недостатності і пов'язана з нею летальність, потреба пошуку корекції тонких механізмів розвитку церебральних уражень, поєднання церебральної недостатності із порушенням мікроелементних надходжень роблять пошук оптимізації інтенсивної терапії хворих із гострою церебральною недостатністю шляхом впливу на цинк-залежні реакції значимим і визначають актуальність даної дисертаційної роботи.

Зв'язок теми з державними науковими програмами. Дисертація виконана в рамках 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.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення дисертації ґрунтуються на достатньому об'ємі клінічного матеріалу (94 випадки), дослідженого в змішаному (обсерваційному та проспективному контрольованьому) когортному двохетапному дослідженні. Перший етап роботи представляв собою визначення клініко-патогенетичних реакцій нервової, гастроінтестинальної систем, імунних, метаболічних змін, викликаних порушенням гомеостазу цинку та їх взаємних зв'язків; другий етап - обґрунтуванням заходів оптимізації інтенсивної терапії, спрямованих на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями гомеостазу цинку, оцінку їх ефективності та розробки методики прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю.

Клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні методики обрані відповідно до логіки дослідження, є сучасними і методологічно обґрунтованими.

Етапи дослідження виконані відповідно загальної ідеї роботи і є послідовними.

Перед початком дослідження визначені критерії включення пацієнтів в дослідження і виключення з нього, задеклароване дотримання біоетичних принципів і прав пацієнта, що засвідчено відповідними документами комісії з біоетики.

Групи спостереження створені адекватно сформульованій меті і завданням у відповідності із вимогами для коректності статистичної обробки результатів дослідження.

В роботі були використані дані медичної документації, клінічного, лабораторного, морфологічного, інструментального досліджень, медико-соціальні характеристики, методи описової, аналітичної статистики та прогнозування.

Висновки сформульовані відповідно задачам дослідження, чітко відображають основні результати роботи, і свідчать про досягнення сформульованої мети.

Практичні рекомендації є доступними для розуміння та практичної реалізації та можуть бути впроваджені при організації інтенсивної терапії.

В цілому наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані у роботі є обґрунтованими та достовірними.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації відповідає заявленому рівню роботи, викладена доступно і обґрунтовано. Автором вперше доведене існування метаболічної ланки кишково-мозкової вісі, компонентом якої є цинк-залежні реакції і зв'язки між ними, обґрунтовані заходи оптимізації інтенсивної терапії, спрямовані на корекцію порушень гомеостазу цинку, оцінена їх ефективність та розроблена методика прогнозування ризику розвитку дефіциту цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю. Робота також розширила характеристики клініко-метаболічних порушень гомеостазу цинку та їх розуміння їх впливу на клінічний перебіг етапу інтенсивної терапії у хворих із гострою церебральною недостатністю, а також поглибила уявлення про наявність стереотипних патологічних реакцій у цих пацієнтів.

Висновки сформульовані адекватно, відповідно меті та завданням дослідження, відображають основні результати, отримані при виконанні роботи

Практичні рекомендації є обґрунтованими і цінними для застосування в практичній діяльності лікарів-інтенсivistів, про що свідчать акти впровадження матеріалів дисертаційної роботи в лікувальний і навчальний процес.

Повнота викладу результатів роботи в наукових публікаціях. Наукові публікації, оприлюднені за темою дисертації, за їх характером, кількістю і змістом відповідають вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Матеріали дисертації опубліковані у 21 друкованій, науковій праці, вітчизняних та іноземних видань. Із них 8 - статей були надруковані в періодичних фахових виданнях (1 стаття видана в журналі, що входить до наукометричної бази Scopus, у державі, яка входить до Європейського Союзу, 7 статей є видані у фахових виданнях України, 1 із них у журналі, що 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. 4 наукові роботи надруковані без співавторів.

Також матеріали роботи були представлені на 11 наукових Конгресах, симпозіумах, конференціях як в Україні. так і за кордоном.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності. Ознак фальсифікації, компіляції, плагіату та інших порушень норм академічної доброчесності, наукової етики і моралі не встановлено.

Значна частина роботи проведена автором особисто (вибір напрямку дослідження, літературний і патентний пошуки, формулювання актуальності, наукової новизни, практичної значимості, обрання критеріїв включення і виключення, відбір пацієнтів до дослідження, аналіз медичної документації, формування груп дослідження, створення анкети реєстрації клінічних даних пацієнтів, документальна і статистична обробка отриманих результатів дослідження); решта частина роботи (написання тексту роботи, розробка дизайну та структури дослідження, обґрунтування доцільності застосованих методів дослідження, підготовка і оприлюднення наукових праць, деклараційного патенту на корисну модель, організація лікувально-діагностичного процесу, забір лабораторного і морфологічного матеріалів) проведена або ж за особистою участю

автора, або ж ним самим із врахуванням порад і консультацій, про що автор вказує у роботі.

Характеристика оформлення та змісту дисертаційної роботи.

Дисертацією є рукопис загальним обсягом 193 сторінки друкованого тексту. Обсяг основного тексту дисертації складає 5,5 авторських аркуші. Робота викладена у класичному стилі, 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, переліка літератури, додатків, оформлена відповідно Державним стандартам і діючим вимогам МОН України. Текст дисертації містить 15 таблиць, 31 графік, 6 фотографій.

Анотація викладена українською і англійською мовою обсягом до 0,3 авторських аркуші, і в достатній мірі відображає основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Список публікацій здобувача за темою дисертації представляє праці за їх вагомістю: праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації, праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

Вступ містить обґрунтування актуальності дисертаційної проблеми, мету і завдання роботи, об'єкт і предмет дослідження, суть наукової новизни, практичної значимості, особистий внесок здобувача, повноту оприлюднення та апробація матеріалів дисертації.

Розділ 1 присвячений огляду літератури, в якому автор аналізує сучасні уявлення про метаболізм цинку, його біологічну роль в організмі людини, дефініції і механізми формування гострої церебральної недостатності у пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії, механізми, наслідки та шляхи корекції дефіциту цинку у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю. При викладенні матеріалу акцентується увага на проблемних і невирішених питаннях цієї теми, що

дозволяє не лише розкрити актуальність, але й обґрунтувати наукові завдання, що постали перед дисертантом.

Розділ 2 - матеріали і методи дослідження, містить послідовну інформацію про суть дослідження: його загальну характеристику, дизайн, розподіл на групи, методики дослідження, характеристику груп дослідження. Дизайн дослідження і розподіл на групи організовані правильно, методи, використані у дослідженні сучасні і відповідають завданням роботи.

В розділі 3 подана характеристика клініко-метаболических проявів порушення гомеостазу цинку та їх вплив на клінічний перебіг етапу інтенсивної терапії у хворих із гострою церебральною недостатністю. За даними наведеними в цьому розділі можна акцентується увага на високу частоту клінічних проявів дефіциту цинку, відсутність суттєвого ефекту щодо корекції гіпоцинкемії при традиційній тактиці інтенсивної терапії, зниження антиоксидантного захисту і активності транспортного компонента метаболізму цинку, а також вплив цих порушень на показники летальності, тривалості госпіталізації, динамікою відновлення свідомості, тяжкості стану у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю.

В розділі 4 аналізуються морфологічні еквіваленти порушення гомеостазу цинку та його вміст у тканинах нервової і гастроінтестинальної систем у померлих із гострою церебральною недостатністю. Визначені взаємні зв'язки морфологічних змін не лише зони церебрального ураження, а й початково інтактних тканин гіпокампу і тонкої кишки, а також зв'язок таких змін із рівнем цинку в цих тканинах у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю.

В розділі 5 обґрунтовується взаємний зв'язок патогенетичних змін з боку нервової, гастроінтестинальної систем та порушень гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю, які потребують інтенсивної терапії, що засвідчує функціонування кишково-мозкової вісі через метаболічний компонент на рівні порушень гомеостазу цинку у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю.

В розділі 6 обґрунтовуються заходи оптимізації інтенсивної терапії, спрямованих на корекцію клініко-патогенетичних змін, викликаних порушеннями

гомеостазу цинку у хворих із гострою церебральною недостатністю. Результати, наведені в цьому розділі свідчать про здатність донаторів цинку і сульфгідрильних груп коригувати виявлені порушення гомеостазу цинку у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю.

В розділі 7 обґрунтована позитивна оцінка ефективності оптимізованої тактики інтенсивної терапії, про що свідчать зменшення виразності гастроінтестинальної недостатності, зменшення тяжкості стану і частота реєстрації ознак синдрому системної запальної відповіді у пацієнтів із гострою церебральною недостатністю. В цьому ж розділі автор наводить результати розробки прогностичної моделі ризику розвитку дефіциту цинку у досліджуваних хворих, що є не лише науково і практично значимим кроком, але й свідчить про неординарний підхід до вирішення сформульованої наукової задачі.

Розділ 8 узагальнює результати дослідження і співставляє їх із іншими науковими даними. Окрім аналітичної оцінки наведених раніше результатів дослідження, саме в цьому розділі окреслюється повноцінна картина механізмів функціонування кишково-мозкової вісі і роль цинк-залежних реакцій в цьому процесі.

Висновки за кількістю і змістом відповідають меті і завданням дослідження. Повною мірою відображають результати дослідження.

Практичні рекомендації детально розкривають їх зміст і можуть бути безпосередньо використані в закладах практичної охорони здоров'я..

Список літератури на 27 сторінках включає 260 літературних джерел, з яких 71 – кирилицею, 189 – латиницею.

Додатки містять списки наукових праць і виступів за темою дисертаційної роботи.

Недоліки, зауваження, запитання щодо змісту та оформлення дисертації. Зміст, структура, обсяг дисертації, її оформлення відповідають вимогам МОН України щодо таких дисертаційних робіт.

До зауважень слід віднести технічні помилки при наборі тексту, деякі орфографічні помилки. Дизайн дослідження доцільно було б подати у вигляді графологічної структури, що збільшило б наглядність інформації.

Для усвідомлення деяких позицій слід дати відповіді на такі питання:

1. В огляді літератури наводяться дані щодо низького (відносно середніх європейських і світових показників) вмісту цинку в природному середовищі України. Разом з цим в Україні фіксуються постійно високі на тлі розвинутих держав показники захворюваності на нозології, які є основними первинними причинами гострої церебральної недостатності, зокрема – гострі порушення мозкового кровообігу. Чи не вбачаєте Ви зв'язок між низьким природним вмістом цинку і високою захворюваністю на гострі порушення мозкового кровообігу і чи не може додаткове споживання цинку бути методом профілактики цих захворювань?
2. Одним з акцентів роботи є транспортний компонент цинку за рахунок тіолових сполук. Як відомо, їх основна частина міститься в альбуміні. Чи була наявна гіпоальбумінемія у обстежених пацієнтів? Якщо так – чи не є доцільним оптимізація інтенсивної терапії розчинами альбуміну? Якщо ні – чим пояснити зниження ефективності транспортного компоненту цинку у пацієнтів групи дослідження?
3. В основній групі дослідження концентрація цинку крові достовірно перевищила нижню межу фізіологічного значення у 46%, тоді як в групі порівняння 20%. Які заходи чи напрямки проведення інтенсивної терапії можуть допомогти на Вашу думку забезпечити більш значне підвищення рівня концентрації цинку у даних пацієнтів?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Теріва Петра Степановича «Цинк-залежні реакції у хворих з гострою церебральною недостатністю: клінічні прояви, патогенетичні механізми, оптимізація інтенсивної терапії» за актуальністю, методичним підходом її виконання, науковою новизною, обґрунтованими результатами дослідження щодо підвищення ефективності інтенсивної терапії хворих з гострою церебральною

недостатністю, практичним значенням та оприлюдненням отриманих результатів в наукових працях відповідає пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12.01.2017 року № 40, наказу Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук від 23.09.2019 № 1220 та Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 року №167, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Д.Шупика,
д.мед.н, професор



О. А. Галушко
О. А. Галушко