

ВІДЗИВ
офіційного опонента на дисертацію Шаріпова Романа Рінатовича
”Порушення кардіогемодинаміки при фокальній ішемії-реперфузії
головного мозку та їх корекція”, подану на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна
фізіологія

1. Актуальність обраної теми дисертації Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності та інвалідності населення в більшості країн світу. Лише за останні 20 років їх кількість зросла на 20 %. Очікується, що до 2030 р. понад 23 млн осіб помре від цих недуг, і вони утримають першість серед причин смерті населення планети. Однак якщо в розвинених країнах світу кількість смертей від серцево-судинних захворювань знижується, то в інших – стрімко зростає. Україна – серед останніх: за попередні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед населення нашої країни зросла в 3,5 раза, а рівень смертності від них – на 46 %. На сьогодні в Україні серцево-судинна і серцево-мозкова патологія є причиною близько $\frac{2}{3}$ випадків смертей і $\frac{1}{3}$ випадків інвалідності, що суттєво впливає на показники тривалості життя населення. На превеликий жаль, на сьогоднішній день Україна очолює рейтинг європейських держав, в яких зафіксована найбільша кількість серцево-судинних і серцево-мозкових захворювань. Порівняльний аналіз свідчить, що смертність від хвороб серця та системи кровообігу в Україні у 2-4 рази вища, ніж у країнах ЄС та світу, причому в нашій країні помирають від цих захворювань не тільки частіше, але й раніше.

За прогнозами міжнародних експертів у найближчі 10-20 років очікується глобальне збільшення кількості захворювань головного мозку судинного генезу, що пов'язано з постарінням населення, урбанізацією та нездоровим способом життя. Згідно прогнозів смертність від інсульту у 2030 р. становитиме 7,8 млн.

За даними ВООЗ, Всесвітньої федерації серця та Всесвітньої організації по боротьбі з інсультом, 30 % випадків смерті від серцево-судинних захворювань у світі є передчасними. При тому, що $\frac{2}{3}$ таких випадків можна

уникнути завдяки первинній профілактиці, ще 1/3 – шляхом удосконалення системи охорони здоров'я, зокрема, підвищуючи її ефективність та задовольняючи потреби хворих у медико-санітарній допомозі. У розвинених країнах світу головною концепцією боротьби із серцево-судинними захворюваннями є вплив на соціальні детермінанти здоров'я, що забезпечується через постійний моніторинг, профілактику, ведення хворих, чого, на жаль, не можна сказати про нашу медицину.

Наведені факти не залишають жодного сумніву, що кожне наукове дослідження, спрямоване на пошуки ефективних засобів профілактики та терапії кардіocereбральних судинних захворювань, є не тільки актуальним, але й життєво необхідним, насущним питанням світової медицини в цілому та української – особливо. Не виняток і дисертаційне дослідження Романа Рінатовича Шаріпова, присвячене вивченню механізмів формування кардіальної дисфункції за умов експериментальної фокальної ішемії-реперфузії головного мозку та патогенетичному обґрунтуванню засобів її корекції.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних тематик відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «Вивчення ролі мітохондрій у реакціях серцево-судинної системи при різних функціональних станах організму» (2010-2013 рр.), № державної реєстрації 0107U005336 та «Дослідження ролі сигнальних сполук сірки в реакціях серцево-судинної системи щурів при різних станах організму» (2014-2018 рр.), № державної реєстрації 0109U005359.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів. Внаслідок здійснених досліджень автором встановлено низку нових даних стосовно механізмів порушень роботи серця, спричинених фокальним ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку та патогенетичного обґрунтування їх корекції.

Зокрема, вперше продемонстровано динаміку систолічної дисфункції, що виникала внаслідок фокальної ішемії мозку, упродовж 1, 10, 30, 60 хвилин

постішемічного періоду за показниками ударного об'єму і хвилинного об'єму крові. Показано прогресивне зниження цих показників починаючи з 1-ї хвилини постмічного періоду та зменшення ступеня порушення цих показників із 30-ї хвилини без остаточної їх нормалізації до кінця терміну спостереження. Виявлено за цих умов діастолічну дисфункцію з порушенням процесів релаксації лівого шлуночка та достовірне зростання константи активного розслаблення.

Показано, що ранній реперфузійний період супроводжується порушенням насосної функції серця і скоротливої активності міокарда за показниками ударного та хвилинного об'ємів крові й порушеннями максимальної швидкості наростання тиску стосовно показників за останньої хвилини ішемії. За показниками кінцево-діастолічної жорсткості міокарда та константою активного розслаблення в цей період встановлено також порушення релаксації лівого шлуночка. Уперше продемонстровано відновлення показників систолічної функції серця через добу від початку ішемічно-реперфузійного періоду.

З'ясовано, що фокальна церебральна ішемія-реперфузія супроводжується посиленням мембраноруйнівних процесів у міокарді, про що свідчить поява ознак оксидативного та нітрозативного стресу в мітохондріях та гомогенаті тканин серця.

Уперше встановлено профілактичний ефект комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну щодо порушень показників насосної функції серця і виникнення діастолічної дисфункції міокарда. Комбіноване застосування цих сполук також достовірно зменшувало показники оксидативного та нітрозативного стресу в серці, асоційовані з церебральною ішемією-реперфузією, та знижувало смертність тварин упродовж першої доби ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку.

Продемонстровано, що в мітохондріях серця щурів екдистерон запобігав виникненню нітрозативного та достовірно зменшував прояви оксидативного стресу, індукованого фокальною церебральною ішемією-реперфузією.

4. Теоретичне значення результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи створюють теоретичне підґрунтя для розуміння механізмів реалізації впливу фокальної ішемії-реперфузії головного мозку на динаміку кардіогемодинамічних порушень у ранньому ішемічно-реперфузійному періоді. Виявлені механізми кардіопротекторної ролі використаних терапевтичних засобів конкретизують ті ланки порушень кардіocereбральних взаємовідносин, на які доцільно впливати з метою запобігання кардіальної дисфункції, обумовленої гострими цереброваскулярними станами, і спрямовують подальші експериментальні дослідження на пошуки нових обґрунтованих засобів профілактики і терапії.

Положення дисертаційної роботи можна рекомендувати до використання в навчальному процесі медичних навчальних закладів, зокрема, при викладанні кардіології, нервових хвороб, патологічної фізіології. Вони можуть увійти до підручників та монографій із відповідних галузей теоретичної медицини.

5. Практичне значення результатів дослідження. Наукові доробки, отримані автором, представляють практичний інтерес для кардіологів та невропатологів із точки зору розуміння мало досліджених ранніх взаємозв'язків між ішемічними церебральними пошкодженнями та кардіогемодинамічними порушеннями, знання яких відкриває нові можливості впливу на перебіг патологічного процесу. Особлива цінність проведених досліджень, на нашу думку, полягає в тому, що значна їх частина виконана в межах так званого «терапевтичного вікна», протягом якого найбільш ефективною є терапія не лише церебральних, але й екстрацеребральних наслідків фокальної ішемії мозку, адже досвід клінічних досліджень підтверджує, що найефективніше відновлення пацієнтів із мозковими інсультами можна забезпечити саме в цей період.

Результати роботи можуть знайти застосування при викладанні кардіології та нервових хвороб лікарям на етапі післядипломної освіти.

Патогенетичне обґрунтування профілактичного ефекту комбінації DL-пропаргілгліцину та L-цистеїну, а також екдистерону щодо порушень

показників насосної функції, діастолічної дисфункції міокарда, проявів оксидативного та нітрозативного стресу в серці, асоційованих із церебральною ішемією-реперфузією, свідчать про перспективність клінічного застосування цих засобів кардіопротекції.

Результати проведеної роботи можуть слугувати базовими для подальших досліджень науково-дослідних закладів, що займаються подібними дослідженнями.

6. Ступінь обґрунтованості і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані дисертантом наукові положення, заключення, висновки базуються на достатній кількості експериментальних спостережень. До аналізу залучено значну кількість сучасної літератури.

Використані методики є адекватними щодо поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень досліджень. Це дозволило автору отримати вірогідні результати, дійти обґрунтованих висновків. Дисертантом залучені сучасні високоінформативні методи дослідження: патофізіологічні, функціональні, біохімічні та статистичні.

Отримані результати належним чином математично обчислені, ілюстровані таблицями та рисунками, здійснюється їх порівняння з даними літератури.

Дисертація побудована згідно загальноприйнятих вимог і включає: анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список літератури, який налічує 231 джерело (при цьому переважна кількість робіт англomовних авторів останніх років), додатків. Принципових зауважень до структури та обсягу дисертації немає.

Здобуті автором результати повністю відображено в таблицях та рисунках із зазначенням результатів статистичного опрацювання.

Вступ структурований згідно встановлених вимог, усі його підрозділи викладені чітко, лаконічно. Автор коротко висвітлює стан проблеми, формулює

мету і завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення. Як мета, так і завдання дослідження сформульовані коректно. У підрозділі "Апробація результатів роботи" наводиться перелік наукових форумів різного рівня, на яких оприлюднені і обговорені результати роботи.

Розділ I (огляд літератури) відображає основні напрямки досліджень із проблеми, що вивчається. Цей розділ написано вміло, відрізняється глибоким розумінням теоретичних та практичних аспектів проблеми, широкою ознайомленістю із наявними вітчизняними та іноземними науковими публікаціями, вказує на високий рівень ерудиції автора, вичерпно висвітлює механізми пошкодження мозку при його ішемії-реперфузії та патогенез цереброкардіального синдрому.

Розділ II "Матеріал і методи дослідження" написано ґрунтовно, з детальним викладенням методик. Слід підкреслити, що дисертант використав широкий спектр сучасних методів дослідження. Результати опрацьовувалися статистично з використанням методу варіаційної статистики. Методи дослідження використані якісно, вся отримана автором наукова інформація опрацьована і її достовірність безсумнівна.

Власні результати описано в розділах 3-6.

Третій розділ присвячений вивченню порушень функціонального стану серця щурів при фокальній ішемії-реперфузії головного мозку. Він складається з двох підрозділів, в яких наведено результати вивчення показників насосної та скоротливої функції серця, а також його діастолічної функції при фокальній ішемії-реперфузії головного мозку. Розділ викладений на 13 сторінках, ілюстрований чотирма таблицями та 14 рисунками.

Розділ 4 містить результати дослідження динаміки розвитку оксидативного та нітрозативного стресу в серці щурів при фокальній церебральній ішемії-реперфузії. Він також складається з двох підрозділів, викладений на 8 сторінках і проілюстрований двома таблицями.

У п'ятому розділі представлено результати вивчення ефектів комбінації L-цистеїну та пропаргілгліцину на функціональні порушення

кардіогемодинаміки. Він викладений на 10 сторінках і проілюстрований 12 таблицями.

Наступний, шостий розділ, містить результати з вивчення впливу екдистерону на прояви оксидативного та нітрозативного стресу в серці та показники ліпопероксидації у венозній крові, що відтікає від головного мозку при моделюванні фокальної церебральної ішемії-реперфузії. Розділ містить 6 підрозділів, викладений на 16 сторінках, ілюстрований 13 таблицями.

У цьому розділі автором здійснено детальний аналіз і узагальнення результатів досліджень у співставленні їх із сучасними даними літератури. Заслуговує на увагу ґрунтовність аналізу, в ході якого автор демонструє наукову ерудицію.

Висновки є змістовними, логічними, відповідають поставленим завданням.

Наведений список літератури складений згідно вимог, переважають джерела останніх років.

Висновки дисертаційної роботи базуються на результатах власних досліджень і відповідають їм за суттю, дають відповідь на задачі дослідження і дозволяють досягти мети. Таким чином, наукові положення та висновки, які сформульовані в дисертації, можна вважати обґрунтованими.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Матеріали дисертації висвітлені в 11 наукових працях, які повністю відображають зміст проведеного дослідження. Серед них – 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК для опублікування матеріалів дисертаційних робіт, у тому числі тих, що входять до наукометричних баз, 6 – у матеріалах і тезах наукових форумів. Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. За змістом і оформленням дисертація Шаріпова Р.Р. відповідає вимогам до кандидатських дисертацій. Суттєвих зауважень при рецензуванні даної роботи не виникло, однак хотілося б почути відповідь дисертанта на окремі побажання

та дискусійні запитання:

1. У дисертаційній роботі та авторефераті варто було б вказати загальну кількість тварин, використаних у дослідженні, та їх стать.

2. Для більш глибокої оцінки вираженості оксидативного стресу бажано було провести не лише вивчення показників вільнорадикальної активності, але й стан антиоксидантного захисту в міокарді.

3. Чому Ви вивчали ефекти профілактичного введення комбінації L-цистеїну, пропаргілгліцину, а також екдистерону, а не терапевтичне, адже вивчення саме терапевтичних ефектів в більшій мірі відповідало б клінічній ситуації?

4. Як Ви вважаєте – проведена Вами корекція справляла позитивні ефекти на кардіогемодинаміку та нормалізацію патобіохімічних порушень у серці прямо, чи опосередковано, через зменшення ішемічних ушкоджень мозку?

До суті роботи зауважень немає, можна відмітити наявність у тексті роботи окремих граматичних та стилістичних погрішностей, на які вказано автору.

Висловлені зауваження не є принциповими щодо суті роботи і стосуються технічних моментів викладення результатів та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Дані про особливості формування патобіохімічних і функціональних реакцій міокарда щурів на гостре порушення церебрального кровообігу в динаміці останнього, а також про ефективність профілактичного застосування комбінації L-цистеїну, пропаргілгліцину та екдистерону щодо виявлених порушень можуть служити теоретичним підґрунтям для подальших експериментальних та клінічних досліджень формування цереброкардіального синдрому та способів запобігання його проявам. Результати роботи рекомендується використати в навчальному процесі і в діяльності наукових лабораторій. Вони заслуговують на увагу кардіологів, лікарів загальної практики, невропатологів.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Шаріпова Романа Рінатовича "Порушення кардіогемодинаміки при фокальній ішемії-реперфузії головного мозку та їх корекція" є завершеною науково-дослідницькою працею, присвяченою актуальній проблемі патологічної фізіології – з'ясуванню механізмів формування цереброкардіального синдрому та можливостей патогенетичної корекції його проявів. За актуальністю, обсягом та рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків робота відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 зі змінами та доповненнями, внесеними Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 р. №656 та від 30.12.2015 р. №1159 до кандидатських дисертацій, а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія.

Зав. кафедри фізіології
ім. Я.Д.Кіршенבלата
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет»
доктор медичних наук, професор



Ткачук С.С.

Підпис професора Ткачук С.С. засвідчую
Вчений секретар



Павлуник І.І.

Відзив обговорено на засіданні кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет 5 грудня 2019 року (протокол № 7).

