

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, доктора медичних наук, професорки ДЕНЕФІЛЬ Ольги Володимирівни на дисертаційну роботу ПЕТРУНЯК Софії Олексіївни на тему «Особливості перебігу киснезалежних процесів у респіраторному відділі легень щурів із інсулінорезистентністю за умов належного та обмеженого забезпечення йодом», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду 20.601.127, створену згідно з наказом ректора Івано-Франківського національного медичного університету № 652-д від 27.05.2026 року на підставі рішення Вченої ради Івано-Франківського національного медичного університету № 8 від 26.05.2026 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

1. Ступінь актуальності обраної теми. Захворювання, що супроводжуються метаболічними порушеннями, мають тенденцію до постійного прогресування та часто розвиваються за умов аліментарно-асоційованого генезу. Серед них вагоме місце займають цукровий діабет і гіпотиреоз на тлі йодної депривації, що супроводжуються зниженням якості життя пацієнтів і можуть бути тригерами серцево-судинних та бронхолегеневих порушень. На увагу такого напрямку заслуговує дихальна система, особливо після пандемії COVID-19 і появи нових штамів SARS-CoV-2. Численні наукові публікації і клінічні випадки стверджують про ускладнений перебіг захворювання на тлі цукрового діабету, зростання патології щитоподібної залози у постковідний період. Варто акцентувати, що важливим пошкоджуючим чинником для дихальної системи є забруднення довкілля, особливо через активні бойові дії на території України. Тому пріоритетність дослідження впливу ізольованої інсулінорезистентності та у поєднанні із йодною

депривацією на систему дихання не має сумнівів. Відомо, що гіперглікемія негативно впливає на дихальну систему через ураження дрібних судин (мікроангіопатію), нервів і зниження імунітету. Це призводить до підвищеної вразливості до інфекцій, розвитку легеневого фіброзу та загострень хронічних процесів. Пневмонії, що мають ускладнений перебіг, часто з утворенням абсцесів або некрозу тканини легень, ХОЗЛ і легеневий фіброз, що виникає через потовщення стінок альвеол і порушення мікроциркуляції, знижуючи еластичність легень, є найбільш поширеними респіраторними ускладненнями при діабеті. Зниження функції дихальної системи за умов гіпотиреозу найчастіше проявляється ослаблення дихальних м'язів, кумуляцією рідини та гіпоксією. У результаті сповільнення обмінних процесів в організмі, такі пацієнти більше схильні до розвитку хронічних бронхітів та пневмоній, які зазвичай протікають мляво, з незначним підвищенням температури, що може ускладнювати їх діагностику. Набряк голосових зв'язок, що може виникати при гіпотиреозі, зумовлює розвиток задишки (навіть при незначних навантаженнях), синдром гіповентиляції та апное уві сні.

Таким чином, тема наукової роботи Петруняк Софії Олексіївни, яка присвячена комплексному вивченню механізмів ушкодження респіраторного відділу легень за умов аліментарно-асоційованих інсулінорезистентності та йодної депривації, є актуальною і важливою як з теоретичної, так і практичної точки зору. Отримані автором результати є перспективними щодо поглиблення механізмів системних метаболічних порушень унаслідок ушкодження легень за умов високовуглеводної дієти на тлі належного забезпечення йоду та йодного дефіциту.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача. Дисертаційна робота виконана на кафедрі фізіології Івано-Франківського національного медичного університету та є фрагментом комплексної планової науково-дослідної роботи «Онтогенетичні особливості морфофункціонального стану органів і тканин в умовах йододефіциту, гіпотиреозу» (№ державної реєстрації 0119U002847, 2019-2024), співвиконацем

якої була здобувач.

Назва дисертації повністю відповідає її змісту. Загальний обсяг проведених досліджень і зібраних первинних матеріалів, використані методи (фізіологічні, біохімічні, масометричні, функціональні), результати статистичної обробки даних, представлені дисертантом, дозволяють переконливо стверджувати про достатню ступінь обґрунтованості та достовірності основних положень дисертації. Дисертація є логічним завершенням проведеного автором наукового дослідження, а отримані результати повністю відповідають меті і завданням роботи. Висновки базуються на отриманих автором даних, є науково обґрунтованими, чітко і логічно сформульованими та містять низку нових наукових положень.

Основні результати наукової роботи оприлюднені у 18 наукових працях, із них 3 статті у фахових наукових виданнях України та 15 тез у матеріалах наукових конференцій та з'їзду. 16 друкованих праць (з них одна стаття) одноосібні, а у працях, що опубліковані зі співавторами ідея дослідження, методологія та отримані результати належать автору.

Результати дисертаційної роботи були неодноразово представлені та обговорені на науково-практичних форумах. Зокрема, Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 105-річчю від дня народження професора Я.Д. Кіршенבלата (м. Чернівці, 2017); 88-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 2019); XX-му з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка (м. Київ, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології» (м. Яремче, 17-18 жовтня 2019 року); 89–93, 95 науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 2020-2024, 2026); науково-практичній конференції «Basic Medical Science for Endocrinology 2021» (м. Івано-Франківськ, 2021); VI науково-практичній

internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 2023), науково-практичній конференції «XXIII читання ім. В.В. Підвисоцького» (м. Одеса, 2024); 94-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації», присвяченій 80-річчю Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, 2025); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології», присвяченій 80-річчю Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, 2025).

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях. В експерименті вперше досліджено особливості перебігу киснезалежних процесів у респіраторному відділі легень, встановлено їх взаємозв'язки із маркерами вуглеводного обміну й тиреоїдного статусу щурів із аліментарно-індукованою інсулінорезистентністю у поєднанні із йододефіцитом. Автором розширено дані про генез ушкодження легень, функціональні порушення, зміни нервово-гуморальної регуляції за умов інсулінорезистентності на тлі належного забезпечення йодом і йододефіциту. Вперше встановлено вплив інтенсивності оксидативних процесів у респіраторному відділі легень на протирадикальний захист сироватки крові, патерни ендотеліальної дисфункції, системних метаболічних порушень на тлі високовуглеводної та йододефіцитної дієт, що обґрунтовані встановленими взаємозв'язками між показниками тиреоїдного профілю, метаболічними маркерами, розвитком ендотеліальної дисфункції, перебігом киснезалежних реакцій, змінами деградації колагену за умов поєднаних інсулінорезистентності та йододефіциту.

У результаті дослідження вперше з'ясовано активність внутрішньоклітинних ферментів, що забезпечують енергетичний баланс, за умови порушень функціональної здатності респіраторного відділу легень при ендокринних порушеннях, проведено масометричний аналіз бронхолегеневого

органокomплексу в умовах дослідження. У результаті виконання роботи поглиблено дані про розвиток ендотеліальної дисфункції та автономного дисбалансу з переважанням симпатикотонії за умов інсулінорезистентності, що обтяжена йодною депривацією.

Опубліковані за темою дисертаційного дослідження наукові публікації у достатньому об'ємі відображають її основний зміст.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Представлені у дисертації дані отримані у результаті проведення експериментального дослідження на 60 щурах-самцях статевозрілого віку (150-180 г). Автором використані апробовані іншими дослідниками дієтоіндуковані експериментальні моделі йододефіциту, інсулінорезистентності та їх поєднання. Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань здобувач обрала адекватні високоінформативні методики. Вивчення показників тиреоїдного профілю, маркерів вуглеводного, ліпідного і білкового обміну дозволили встановити у дослідних тварин розвиток гіпотиреоїдної дисфункції на тлі йододефіциту, інсулінорезистентності, дисліпідемії. Біохімічні зміни у респіраторному відділі легень та сироватці крові базувалися на вивченні показників про-/антиоксидатного балансу, NO-синтазної системи, ендотеліальної дисфункції, маркерів системних метаболічних порушень. Автор з'ясувала функціональні показники дихальної системи та автономної регуляції за досліджуваних умов. Ретельно статистично опрацьовані цифрові дані з використанням методів варіаційної статистики (з проведенням кореляційного аналізу для встановлення взаємозв'язків між показниками гормонального профілю та досліджуваними патернами про-/антиоксидантної рівноваги, системи оксиду азоту, досліджуваними системними метаболічними та функціональними змінами), що забезпечило високий науковий рівень обґрунтованості, достовірності та аргументованості наукових положень і висновків роботи.

Таким чином, сформульовані у дисертації наукові положення і висновки є

обґрунтованими, а їх достовірність забезпечується достатнім обсягом власних досліджень. Викладені в дисертації результати здобуті на фактичному матеріалі. Висновки дисертації є логічним підсумком основного змісту роботи.

Відповідно до рішення комісії з біоетики Івано-Франківського національного медичного університету визнано, що забір тканин, аналіз біохімічних показників крові та респіраторного відділу легень проведено з урахуванням загальноприйнятих та спеціальних методів дослідження в акредитованих лабораторіях університету із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях (1986), Директив ЄЕС № 609 (1986), Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. «Про міри по подальшому вдосконаленню організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин» і Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006) (протокол № 159/26 від 23.04.2026 року).

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Репрезентативність вибірки, висока інформативність використаних методів дослідження та адекватність статистичного аналізу обґрунтовують, що отримані результати повністю відповідають поставленій меті та завданням, а висновки є достовірними і науково обґрунтованими. Автор фахово оволоділа методологією наукового дослідження та опанувала навички науково-дослідної роботи. Це дозволило здобувачу виконати поставлене наукове завдання на високому науково-методичному рівні.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Результати проведених досліджень розширюють сучасні дані щодо особливостей перебігу киснезалежних процесів у легенях, про-/антиоксидантної рівноваги, ендотеліальної дисфункції, системних метаболічних та функціональних порушень, що узгоджуються з особливостями вуглеводного і тиреоїдного профілю за умов аліментарно-асоційованих розладів. Встановлені результати дослідження можуть розширити уявлення про

роль аліментарно-індукованої інсулінорезистентності за умов належного забезпечення йодом та у поєднанні з йододефіцитом у розвитку ушкодження респіраторного відділу легень. Отримані дані можуть послужити основою для проведення клінічних спостережень на предмет оптимізації схем лікування та профілактики легеневих ризиків, запобігання розвитку серцево-легеневих подій у мешканців ендемічних по зобу регіонів за умов переддіабету й інсулінорезистентності. Такі дані можуть доповнити легенево-серцеві ризики та бути ранніми прогностичними маркерами розвитку метаболічного синдрому.

Результати наукового дослідження впроваджені в навчальний процес кафедр фізіології з біоетикою Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; фізіології і патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету; фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики Одеського національного медичного університету; фізіології Полтавського державного медичного університету; фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету.

7. Оцінка змісту дисертації та її завершеності в цілому. Робота побудована та оформлена згідно з чинними рекомендаціями, відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року. Дисертація викладена на 165 сторінках машинописного тексту (з них 110 сторінок основного тексту) і складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел літератури (усього 169 найменувань, з них 113 кирилицею, 56 – латиницею) та додатків. Робота містить 1 таблицю та 24 рисунки.

В анотації (українською та англійською мовами) представлена актуальність дослідження, основні отримані автором результати, їх наукова новизна та теоретичне і практичне значення.

У Вступі висвітлюється обґрунтування вибору теми дослідження, сформульована мета, чітко поставлені завдання, представлені об'єкт і предмет

дослідження, наукова новизна, практичне значення отриманих результатів роботи, наведені відомості про апробацію та публікації матеріалів дисертації. Вступ представлено на 8 сторінках.

У розділі 1 «Системні метаболічні зміни та структурно-функціональні порушення дихальної системи за умов інсулінорезистентності та йододефіциту (огляд літератури)», який складається із чотирьох підрозділів, описані поширеність, причини розвитку та особливості перебігу метаболічних процесів за умов порушення вуглеводного обміну та тиреоїдної патології. Окремі підрозділи присвячені впливу інсулінорезистентності та тиреоїдної патології на функціональну здатність легень, метаболізм сполучної тканини та їх ризик для респіраторного відділу легень. Автор акцентує, що глікація білків при інсулінорезистентності та набряк позаклітинного матриксу за умов йододефіцитних станів чи гіпотиреозу, порушення внутрішньоклітинних процесів утворення білків та енергетичного забезпечення суттєво впливає на стан сполучної тканини та колагену, зокрема у структурах респіраторного відділу легень. У кінці розділу здобувач привертає увагу, що залишаються вивченими не достатньо роль системи оксиду азоту у механізмах розвитку ураження респіраторного відділу легень, прогностичні маркери ушкодження легень, показники дихання та нервово-гуморальні механізми регуляції за умов аліментарно-індукованої ендокринної патології. Розділ представлений на 21 сторінці.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження», який складається із п'яти підрозділів, представлено характеристику груп тварин (дослідних, контрольної, групи для порівняння); дизайн дослідження; наведено детальну характеристику способів моделювання йододефіцитного стану та інсулінорезистентності з обґрунтуванням вибору саме цих моделей; опис принципів методів, методики і використані стандартні реактиви при визначенні біохімічних показників (гормонального профілю, білкового та ліпідного обміну, вільнорадикальної пероксидації ліпідів, окисної модифікації білків, патерн системи оксиду азоту у респіраторному відділі легень та сироватці крові, ферментів антиоксидантного

захисту, NO-синтазної системи та енергетичного забезпечення, маркерів ушкодження гепато-панкреато-біліарної системи), соматометричних (маси тіла та бронхолегеневого органокomплексу), функціональних (показників дихання та варіабельності серцевого ритму), статистичних методів досліджень. Використані методи дослідження сучасні та достатньо інформативні, ґрунтуються на принципах наукової доказовості та достовірності.

Розділ представлений на 25 сторінках, містить 1 таблицю.

У розділі 3 «Особливості перебігу киснезалежних процесів у респіраторному відділі легень за умов інсулінорезистентності на тлі належного й обмеженого забезпечення йодом», який складається із трьох підрозділів, автор характеризує інтенсивність ліпідної й білкової пероксидації, NO-синтазної системи у респіраторному відділі легень і сироватці крові щурів із інсулінорезистентністю за умов належного й обмеженого забезпечення йодом, детально порівнює зміни показників між різними дослідними групами.

У результаті дослідження встановлено, що за умов інсулінорезистентності активуються процеси ліпідної та білкової пероксидації, що прогресують на тлі йодної депривації. Порушення балансу в системі антиоксидантно-/прооксидантної рівноваги свідчить про напруженість протирадикального захисту (зниження активності ферментів глутатіонової системи на тлі суттєвої активації каталази). За умов розвитку інсулінорезистентності на тлі належного й обмеженого забезпечення йодом зазнають суттєвих зміни маркери метаболізму NO у респіраторному відділі легень і сироватці крові. Важливо, що особливості змін вигодовування суттєво не впливають на достовірні розбіжності у змінах досліджуваних показників, проте є суттєвими за умов ендокринної патології загалом. Характеризуючи особливості маркерів вуглеводного обміну та індексу інсулінорезистентності, показники тиреоїдного профілю, автор представляє результати кореляційного аналізу між показниками, що відображають кумуляцію продуктів пероксидації у респіраторному відділі легень, та змінами гормонального профілю.

Розділ представлений на 20 сторінках, містить 13 рисунків.

У розділі 4 «Зміни маркерів ушкодження респіраторного відділу легень у щурів із інсулінорезистентністю за умов належного й обмеженого забезпечення йодом», який складається із двох підрозділів, представлено зміни системних метаболічних порушень за умов інсулінорезистентності на тлі належного й обмеженого забезпечення йодом, що можуть розвиватися в результаті ушкодження респіраторного відділу легень. У результаті експерименту встановлено зміни маркерів енергетичного забезпечення, порушення функцій гепато-панкреато-біліарної системи, зниження вмісту гемоглобіну на тлі зростання частоти дихання, що дозволяє припускати ризики розвитку ушкодження реаспіраторного відділу легень за умов ендокринної патології, що суттєво впливає на кисневе забезпечення організму навіть на стадіях доклінічних змін. Автором встановлено переважання парасимпатичних впливів АНС на регуляцію синусового вузла провідної системи серця у тварин за умов йодної депривації та переважання симпатичних впливів на функцію серцево-судинної системи у щурів із інсулінорезистентністю.

Розділ представлений на 16 сторінках, містить 11 рисунків.

Розділи власних досліджень закінчуються підведенням підсумків та переліком публікацій за результатами досліджень кожного із них.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» здобувач акцентує на унікальності окремих отриманих даних, при цьому решта із них суттєво доповнюють та поглиблюють відомі дані щодо ушкодження легень за умов ендокринної патології (цукрового діабету та гіпотиреозу), привертає увагу на потенціюванні окремих механізмів ушкоджень за умов їх поєднання. У розділі здобувач фахово інтерпретує результати власних досліджень, порівнює їх із отриманими іншими науковцями та загальновідомими фактами. Завершує розділ висновок, у якому автор логічно поєднує отримані результати та вказує на ризики розвитку метаболічного синдрому, серцево-легеневих подій. Розділ представлений на 19 сторінках.

Висновки повністю відповідають поставленій меті та завданням і узагальнюють інформацію, отриману автором у результаті проведених власних досліджень.

Список використаної літератури включає 169 джерел, абсолютна більшість публікацій опубліковані впродовж останніх 10 років, оформлений правильно.

У додатках представлені список публікацій із зазначенням ролі співавторів, відомості про апробацію, акти впровадження результатів дослідження.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертаційної роботи можуть бути використані у навчальній та науковій роботі студентів, лікарів-інтернів при вивченні нормальної та патологічної фізіології, внутрішньої медицини і пульмонології, а також при написанні посібників, методичних і практичних рекомендацій. Отримані у результаті проведення експерименту дані можуть стати підґрунтям для подальших клінічних досліджень з метою запобігання коморбідного ушкодження респіраторного відділу легень за умов аліментарно-асоційованих порушень ендокринної функції підшлункової та щитоподібних залоз.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. У процесі рецензуванні дисертаційної роботи суттєвих недоліків не виявлено. Серед непринципових зауважень можна виділити поодинокі граматичні помилки (описки), стилістично невдалі мовні звороти. У розділах власних досліджень автор наводить короткі підсумки після кожного підрозділу і більш розлоге узагальнення після розділу загалом. Можна було б обмежитись тільки одним із варіантів висновків.

Зазначені зауваження жодним чином не впливають на наукову важливість та практичну значущість даної наукової роботи.

У ході рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1. За результатами аналізу варіабельності серцевого ритму у тварин з моноїододефіцитом Ви спостерігали гіперпарасимпатикотонію, натомість у щурів із інсулінорезистентністю за умов належного забезпечення йодом і йододефіциту переважає симпатичний вплив на роботу серця. Як Ви можете інтерпретувати такі результати?

2. Які найсуттєвіші кореляційні взаємозв'язки, встановлені Вами, у найбільшій мірі характеризують роль і місце біохімічних порушень в ушкодженні респіраторного відділу легень?

3. Як Ви можете пояснити надмірну активацію каталази на тлі пригнічення ферментів глутатіонової системи за досліджуваних умов?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації комісією з виявлення та запобігання плагіату Івано-Франківського національного медичного університету не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Оригінальність тексту дисертації Петруняк Софії Олексіївни на тему «Особливості перебігу киснезалежних процесів у респіраторному відділі легень щурів із інсулінорезистентністю за умов належного та обмеженого забезпечення йодом» станом на 20.05.2026 року становить: коефіцієнт подібності 1 – 7,82 %, коефіцієнт подібності 2 – 1,52 %.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Петруняк Софії Олексіївни на тему «Особливості перебігу киснезалежних процесів у респіраторному відділі легень щурів із інсулінорезистентністю за умов належного та обмеженого забезпечення йодом», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Воронич-Семченко Наталії Миколаївни, на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина є завершеною самостійною науковою працею, яка вносить вагомий внесок у розв'язання актуального наукового завдання, що стосується комплексного дослідження і обґрунтування метаболічних і функціональних порушень, зумовлених змінами киснезалежних процесів у респіраторному відділі легень за умов аліментарно-

асоційованих інсулінорезистентності на тлі належного забезпечення йоду та йододефіциту.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і науково-практичним значенням отриманих результатів, рівнем проведених досліджень, обґрунтованістю наукових положень, обсягом роботи наукова робота повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та Постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її автор, Петруняк Софія Олексіївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України,
доктор медичних наук, професорка



Ольга ДЕНЕФІЛЬ

Особистий підпис



Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

