

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Н.М. Кононенко на кандидатську дисертацію Сіренка Віктора Анатолійовича «Механізми пошкодження підшлункової залози при негативному впливі екзогенних факторів на систему мати-плід у експериментальних тварин» за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

Актуальність теми дисертації. Захворювання підшлункової залози (ПЗ) як дорослих, так і, особливо, дітей, залишаються одним з найбільш складних і найменш вивчених розділів гастроентерології. За останнє десятиліття поширеність захворювань ПЗ зросла в усьому світі і в тому числі на 118% в Україні. Серед усіх захворювань органів травлення ріст захворюваності на гострий і хронічний панкреатит в різних вікових групах є найвищим і становить 91,5% за останні 7 років. Слід зазначити, що показники летальності від панкреатиту за останні 20 років зросли втричі.

Незважаючи на велику кількість клінічних досліджень, одним з найменш вивчених питань є недостатність знань про механізми, що призводять до пренатального ушкодження підшлункової залози і, як наслідок, порушення її екзокринної та ендокринної функції в подальшому, що може стати основою формування запальних змін та бути причиною розвитку тяжких захворювань підшлункової залози, які часто мають прогресуючий перебіг і супроводжуються розвитком ускладнень, як у дорослих, так і у дітей.

Чутливість підшлункової залози до негативного впливу багатьох екзогенних шкідливих факторів та відсутність даних про порушення її нормального розвитку під їх впливом на різних етапах онтогенезу і обумовлює необхідність поглиблення знань стосовно ролі проблем пренатального періоду, таких як незбалансоване харчування з надлишком або дефіцитом поживних речовин і стресу, у формуванні імунних, прооксидантно-антиоксидантних, а також обумовлених дисбалансом біогенних елементів патогенетичних механізмів ушкодження підшлункової залози щурів-матерів та їхнього потомства.

Таким чином, дисертаційна робота Сіренка Віктора Анатолійовича «Механізми пошкодження підшлункової залози при негативному впливі екзогенних факторів на систему мати-плід у експериментальних тварин» є своєчасною, актуальною та відповідає сучасним напрямкам розвитку медичної науки.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в межах плану наукових досліджень Харківського національного медичного університету (ХНМУ) та є частиною НДР кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна «Патогенез впливу екзогенних шкідливих факторів на морфофункціональний стан підшлункової залози» (№ державної реєстрації 0112U002381) і «Патогенез ушкоджуючої дії на організм екзогенних факторів в сучасних умовах (№ державної реєстрації 0115U000991). Тема дисертації затверджена на засіданні Проблемної комісії «Нормальна і патологічна фізіологія» 11 травня 2016 року (протокол № 3) та на засіданні вченої ради ХНМУ 26 травня 2016 року (протокол № 6).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дослідження Сіренка Віктора Анатолійовича виконане на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних, інформативних, патофізіологічних, морфологічних, біохімічних, аналітико-статистичних методів дослідження. Експериментальні дослідження були проведені на адекватних моделях із залученням достатньої кількості тварин (366 особин). Результати роботи є цілком переконливі, а відтворюваність отриманих результатів підтверджується адекватними методами статистичного аналізу в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів. Автор проаналізував отримані результати, співставив їх з даними літератури, що дозволило належним чином обґрунтувати наукові положення і висновки, які відповідають поставленим завданням.

Всі дослідження були виконані з дотриманням біоетичних норм, відповідно до національних «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджені з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986р.), а також Хельсенської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000рр.), статутом Української асоціації з біоетики та нормам GLP (1992р.).

Наукова новизна отриманих результатів, наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації

Наукова новизна дисертаційної роботи Сіренка В.А. полягає у тому, що автором вперше за результатами порівняльного дослідження впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на систему мати-плід на підставі визначення співвідношення сумарної активності ПОЛ (за рівнем дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів – малонового діальдегіду) і АОС (за активністю супероксидисмутази і каталази) у тканині ПЗ і сироватці крові у щурів-матерів та їхнього потомства виділені нормальний ОАГ та сім варіантів його порушення: підвищена некомпенсована активність ПОЛ, підвищена компенсована активність ПОЛ, підвищена гіперкомпенсована (псевдонормальна) активність ПОЛ, підвищена гіперкомпенсована (псевдонизька) активність ПОЛ, знижена активність ПОЛ. Вперше дана порівняльна характеристика стану ОАГ при дії різних екзогенних факторів на систему мати-плід, яка доводить найбільший ступінь його порушення в ПЗ у щурів-матерів всіх груп та новонароджених щурят, пренатальний розвиток яких відбувався в умовах незбалансованого надлишку або дефіциту поживних речовин.

Доповнено уявлення про баланс біогенних елементів у тканині ПЗ при порушенні її морфофункціонального стану за умов дії незбалансованого харчування та хронічного стресу на систему мати-плід. З'ясовано, що попри неоднорідність змін рівня біогенних елементів у тварин різних груп у цілому,

простежується закономірність у спрямованості відхилень від їх контрольних значень, яка полягає в зниженні рівня кальцію і магнію у щурів-матерів, що отримували гіперкалорійне незбалансоване харчування, та у їхнього потомства, а також зменшенні вмісту цинку і міді у щурів-матерів, які протягом вагітності мали дефіцит поживних речовин і зазнали дії хронічного стресу, та їхнього потомства.

Доведено, що зміни ОАГ і рівня біогенних елементів у тканині ПЗ і сироватці крові тварин за умов негативного впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на систему мати-плід не є ідентичними, що маніфестує органоспецифічність щодо стану ОАГ і обміну біогенних елементів і відносну інформативність показників сироватки крові для визначення їх особливостей у тканині ПЗ.

Автором було встановлено, що імунна відповідь на ушкодження ПЗ внаслідок незбалансованого харчування і хронічного стресу реалізується активацією реакцій клітинного імунітету на тлі зниження активності реакцій гуморальної відповіді, оскільки відзначається суттєве підвищення в сироватці крові рівня ІЛ-12 (маркерного цитокіну Th1-лімфоцитів) і зниження рівня ІЛ-4 (маркерного цитокіну Th2-лімфоцитів).

Практичне значення отриманих результатів

Практична значущість результатів дослідження полягає у поглибленні знань стосовно механізмів порушення морфофункціонального стану ПЗ за умов негативного впливу на систему мати-плід незбалансованого харчування з надлишком або дефіцитом поживних речовин та хронічного стресу, що відкриває перспективи подальших експериментальних і клінічних досліджень щодо профілактики розвитку органічної патології ПЗ, в тому числі хронічного панкреатиту і цукрового діабету.

На основі проведених досліджень і отриманих результатів автором запропоновано спосіб діагностики варіантів порушення ОАГ у щурів, який підтверджений патентом України на корисну модель № 128856 (співавт. Нікола-

єва О.В., Кузьміна І.Ю., Павлова О.О., Письменна О.Т.), використання якого надає можливість об'єктивізувати оцінку стану ОАГ як у сироватці крові, так і в окремих органах.

Отримані результати впроваджені в науково педагогічний процес кафедр патологічної фізіології вищих навчальних закладів медичного напрямку: кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, кафедри патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедри патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри загальної та клінічної патології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету (м. Харків), кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 35 наукових праць, з них 8 статей у наукових фахових виданнях України (2 – без співавторів, 4 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science, Index Copernicus, Google Scholar), 2 статті у зарубіжних виданнях), 25 тез доповідей в матеріалах наукових форумів України і зарубіжжя; отримано 1 патент України на корисну модель.

Оцінка структури, об'єму та змісту роботи

Дисертація Сіренка В.А. написана логічно, послідовно. Матеріали роботи представлені на 233 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 122 сторінки) та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та

узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел літератури, який містить 311 джерел (з них 160 – кирилицею, 151 – латиницею), на 36 сторінках, та додатків (на 18 сторінках). Робота ілюстрована 27 таблицями і 42 рисунками на 41 сторінці.

Отже, структура та обсяг роботи відповідають вимогам МОН України. Анотація до дисертаційної роботи оформлена згідно з вимогами наказу № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій».

Вступ написано відповідно до вимог ВАК України. У ньому висвітлюється сучасний стан проблеми, аргументується актуальність теми, відображається зв'язок дисертаційної роботи з науковими планами університету, формулюються мета і завдання дослідження, вказуються об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, визначається особистий внесок здобувача виконаної дисертаційної роботи, наводяться відомості про публікації та де здійснена апробація результатів дослідження і представлені кількісні дані про обсяг публікацій за темою дисертації.

В огляді літератури проведено аналіз сучасного стану досліджень, що пов'язані з впливом екзогенних шкідливих факторів на морфофункціональний стан ПЗ. Автор проаналізував достатню кількість джерел літератури, присвячених обраній науковій проблемі. Більшість джерел датується останніми десятима роками. В огляді наводяться дані про відомі на сьогоднішній день роботи, що присвячені впливу незбалансованого харчування з підвищеним та зниженим вмістом споживних речовин, а також хронічного стресу на морфофункціональний стан ПЗ, стан окислювально-антиоксидантного гомеостазу, баланс цитокінів, макро- і мікробіогенних елементів у сироватці крові та гомогенаті тканини ПЗ.

Аналіз накопичених даних, які без сумніву відповідають темі дисертації, дозволив авторів окреслити коло питань для вирішення і визначити ак-

туальність та наукові завдання дослідження які конкретизують дії для досягнення мети дисертаційної роботи.

У 2-му розділі «Загальна методика і основні методи дослідження» відображено кількість тварин, розподіл тварин по серіям відповідно задачам дослідження, умови утримання та виведення з експерименту тварин, характеристика серій експерименту та експериментальні моделі. Автором детально наведені використані експериментальні, морфологічні, біохімічні, аналітико-статистичні методи, що дозволяє оцінити обґрунтованість їх застосування в роботі та самостійність виконання. Наведені дані щодо використаних методів статистичного аналізу свідчать про вірогідність і відтворюваність результатів і можливість порівняння отриманих даних з тими, що наведені в літературі.

У 3-му розділі «Характеристика морфофункціонального стану підшлункової залози у щурів при дії незбалансованого харчування та хронічного іммобілізаційного стресу на систему мати-плід» у чотирьох підрозділах викладені дані про морфофункціональний стан екзокринної та ендокринної частини ПЗ щурів-матерів та їхнього потомства при дії шкідливих екзогенних факторів, де автором показано, що незбалансоване харчування вагітних щурів з надлишком поживних речовин, гіпокалорійна дієта з недостатньою кількістю поживних речовин, перебування вагітних щурів в умовах хронічного стресу є суттєвими факторами ризику розвитку в подальшому житті як щурів-матерів, так і їхнього потомства не тільки функціональних розладів ПЗ, а й її органічної патології, в тому числі хронічного панкреатиту і цукрового діабету,

4-й розділ «Вміст регуляторних цитокінів (інтерлейкіну-12 та інтерлейкіну-4) у сироватці крові щурів при дії незбалансованого харчування та хронічного іммобілізаційного стресу на систему мати-плід» містить інформацію щодо шляхів реалізації імунної відповіді при ушкодженні тканини ПЗ за вмістом регуляторних цитокінів (інтерлейкінів 12 і 4) у сироватці крові щурів-матерів та їхнього потомства при дії незбалансованого харчування та хронічного іммобілізаційного стресу. Результати дослідження, маніфестують наяв-

ність у щурів-матерів всіх експериментальних груп та їхнього потомства системної гуморальної відповіді у вигляді дисбалансу регуляторних цитокінів з переважанням маркерного цитокину Th1-лімфоцитів (ІЛ-12), що свідчить про переважне залучення до патогенезу ушкодження ПЗ клітинної ланки імунітету, що негативно позначається на внутрішньоклітинному метаболізмі панкреатитів, їхньої екзо- та ендокринної секреторної активності і може ще більше посилити пошкодження ПЗ.

У 5 розділі «Характеристика оксидантно-прооксидантного гомеостазу у тканині підшлункової залози і сироватці крові щурів при дії незбалансованого харчування та хронічного іммобілізаційного стресу на систему мати-плід» у трьох підрозділах викладені дані про особливості стану оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у щурів-матерів та їхнього потомства при впливі незбалансованого харчування та хронічного стресу. Автором на підставі визначення співвідношення загальної активності перекисного окислення ліпідів (за рівнем дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду) та антиоксидантної системи (за активністю супероксиддисмутази і каталази) у тканині ПЗ і сироватці крові щурів-матерів та їхнього потомства виділено нормальний оксидантно-антиоксидантний гомеостаз та п'ять варіантів його порушення: підвищена некомпенсована, підвищена компенсована, підвищена гіперкомпенсована (псевдонормальна і псевдонизька) активність ПОЛ і знижена активність ПОЛ.

У 6 розділі «Вміст біогенних елементів у тканині підшлункової залози і сироватці крові у щурів при дії незбалансованого харчування та хронічного іммобілізаційного стресу на систему мати-плід» автором у трьох підрозділах викладена інформація щодо вмісту біогенних елементів у тканині ПЗ і сироватці крові у щурів-матерів та їхнього потомства. Показано, що попри неоднорідність змін рівня біогенних елементів у тварин різних груп в цілому, простежується закономірність у спрямованості відхилень від їх контрольних значень, яка полягає у зниженні рівня кальцію та магнію у щурів-матерів, що отримували гіперкалорійне незбалансоване харчування, та їхнього по-

томства, а також зменшенні вмісту цинку та міді у щурів-матерів, які протягом вагітності мали дефіцит поживних речовин і зазнали дію хронічного стресу, та їхнього потомства.

У 7 розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» проведено зіставлення власного фактичного матеріалу з даними літератури. При цьому автор проводить глибокий аналіз отриманих результатів, що дозволяє йому сформулювати обґрунтовані висновки щодо механізмів ушкодження ПЗ при дії незбалансованого харчування та хронічного іммобілізаційного стресу на систему мати-плід.

Висновки дисертації конкретні, відповідають поставленій меті й завданням дисертації, повністю відображають проведений обсяг дослідження, обґрунтовані й достовірні, оскільки базуються на достатньому фактичному матеріалі, опрацьованому за допомогою адекватних статистичних методів.

Список використаних джерел повною мірою відображає інформацію з обраного для дисертаційного дослідження наукового напрямку і свідчить про високу професійну ерудицію дисертанта.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертації опубліковано 29 наукових праць, з яких 9 статей – у наукових фахових виданнях України (2 – без співавторів, 5 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science, Index Copernicus, Google Scholar), 2 статті – у зарубіжних виданнях), 17 тез доповідей у матеріалах наукових форумів України і зарубіжжя; отримано 1 патент України на корисну модель. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертаційної роботи Сіренка В.А. пройшли апробацію на конференціях та міжнародних форумах.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Дисертаційна робота та автореферат написані у науковому стилі. Автореферат дисертації за змістом і формою відповідає вимогам наказу МОН

України № 40 від 12.01.17 р. і містить усі основні положення дисертаційної роботи.

Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження

У ході рецензування дисертаційної роботи виникли деякі **зауваження та побажання:**

1. Дисертація дещо перенавантажена ілюстративним матеріалом
2. В роботі зустрічаються поодинокі граматичні помилки і невдалі стилістичні висловлювання.
3. Деякі словосполучення (наприклад, сполучна тканина та ін.), які доволі часто зустрічаються в тексті дисертації, доцільно було б внести до списку скорочень і використовувати в тексті роботи у скороченому вигляді.

Але зазначені недоліки не мають принципового значення і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Також хотілося б у порядку дискусії почути відповідь дисертанта на такі **запитання:**

1. Як Ви можете пояснити наявність переважної тенденції до зниження вмісту біогенних елементів у тканині підшлункової залози та сироватці крові у шурів-матерів та їхнього потомства як при надмірному харчуванні, так і при недостатньому надходженні поживних речовин.
2. Як ви можете пояснити активацію реакцій клітинного імунітету у шурів-матерів всіх експериментальних груп з одночасним зниженням активності реакцій гуморальної відповіді.

Відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України

Дисертаційна робота **Сіренка Віктора Анатолійовича «Механізми пошкодження підшлункової залози при негативному впливі екзогенних факторів на систему мати-плід у експериментальних тварин»** є заверше-

