

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Сіренка Віктора Анатолійовича «Механізми пошкодження підшлункової залози при негативному впливі екзогенних факторів на систему мати-плід у експериментальних тварин», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

### **Актуальність теми дисертації.**

Запальні, запально-некротичні, дистрофічні, пухлинні, ендокринні травматичні та інших етіологічних різновидів ураження паренхіми підшлункової залози за умов сьогодення не втрачають своєї актуальності, що обумовлено низкою чинників. По-перше, патологія підшлункової залози реєструється прогресивним чином у дітей та дорослих. При цьому слід відзначити, поступове зростання кількості хворих з цією патологією завдяки її поліетіологічності, складності та комплексності її патогенетичних механізмів, а також її складною діагностикою та неефективністю лікування. По-друге, слід визнати тривожний факт омолодження контингенту хворих з гепатопанкреатодуоденальною патологією з зовсім іншими особливостями клінічної картини у пацієнтів дитячого віку, що потребує певних лікувальних вмінь, навичок та здатностей у лікарів відповідного профілю. По-третє, логічно припустити, що зростання кількості хворих дітей з патологією підшлункової залози є наслідком, скоріше за все, порушень в антенатальному періоді онтогенезу, які вплинули негативним чином на систему мати-плід та спричинили певні порушення. Дисертант таке припущення висловив в якості базису наукової роботи, від чого й відштовхнувся при формулюванні її мети, об'єкту, предмету та завдань дослідження.

Зрозуміло, що в повному обсязі визначити діапазон впливу шкідливих екзогенних чинників на систему мати-плід неможливо, тому дисертант обмежився дослідженням негативного впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на систему мати-плід, а також з'ясуванням механізмів ураження паренхіми підшлункової залози за умов дії вказаних чинників.

Дисертант відзначає, що за умов комплексного впливу протягом антенатального періоду розвитку шкідливих чинників, серед яких відокремлюються за частотою хронічні стресові чинники та порушення прийому їжі, суттєвим чином порушується функціонування усєї травної системи, зокрема, ендो- та екзокринні функції підшлункової залози. Це стосується переважно патоморфологічних проявів, неадекватності у роботі імунної системи, порушень в системі «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист».

Він стверджує, що особливості функціонування екзокринної та ендокринної частини підшлункової залози детермінуються експресією прозапальних цитокінів та факторів росту, збільшенням маркерів перекисного окислення ліпідів, карбонільованих білків, зростанням вмісту кальцію в крові та іншими негативними процесами. Він підкреслює, що важливо при такій складній патології враховувати можливість надання панкреатопротекторних впливів, зокрема, підвищенням вмісту іонів цинку та магнію, зменшенням вираженості оксидативного стресу та інше.

Отже, багато питань щодо встановлення патогенетичних механізмів ушкодження паренхіми підшлункової залози в онтогенезі у щуриць за умов несприятливих впливів ушкоджуючих чинників недостатньо досліджені і потребують вдосконалення. Тому дослідження патофізіологічних процесів, які є підґрунтям механізмів розвитку патології підшлункової залози, має велике теоретичне й практичне значення, бо щохвилино організм людини підпадає під вплив шкідливих чинників.

Відзначу, що дисертаційна робота В.А. Сіренка є актуальною та важливою для патологічної фізіології, клінічної патологічної фізіології, ендокринології, а також низки споріднених клінічних дисциплін.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна досліджень Харківського національного медичного університету МОЗ України на тему «Патогенез впливу

екзогенних шкідливих факторів на морфофункціональний стан підшлункової залози» (номер державної реєстрації 0115U000991). Дисертант є виконавцем цієї наукової теми.

### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.**

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше за результатами порівняльного дослідження впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на систему мати-плід у тканині підшлункової залози і сироватці крові щурів-матерів та їх потомства виділено нормальний окислювально-антиоксидантний гомеостаз та п'ять варіантів його порушення.

Автором вперше надано порівняльну характеристику стану окислювально-антиоксидантного гомеостазу за умов впливу різних екзогенних чинників на систему мати-плід, яка доводить найбільший ступінь його порушення у підшлунковій залозі у щуриць усіх груп та новонароджених щурят, пренатальний розвиток яких відбувався в умовах незбалансованого надлишку або дефіциту поживних речовин.

Дисертантом доведено, що зміни окислювально-антиоксидантного гомеостазу і рівня біогенних елементів у тканині підшлункової залози і сироватці крові тварин за умов негативного впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на систему мати-плід є неідентичними.

В дисертації вперше встановлено, що імунна відповідь на ушкодження підшлункової залози внаслідок незбалансованого харчування та хронічного стресу реалізується активацією реакцій клітинного імунітету на тлі зниження активності реакцій гуморальної відповіді, оскільки наявне істотне підвищення в сироватці крові вмісту ІЛ-12 і зниження вмісту ІЛ-4.

### **Теоретичне значення результатів дослідження.**

Поглиблені існуючі уявлення про баланс біогенних елементів у тканині підшлункової залози при порушенні її морфофункціонального стану за умов дії незбалансованого харчування та хронічного стресу на систему мати-плід.

Ретельно простежена динаміка зміни вмісту та з'ясовано, що попри неоднорідність змін рівня біогенних елементів у тварин різних груп, простежується закономірність у спрямованості відхилень від їх контрольних значень, яка полягає у зниженні рівня кальцію та магнію у щуриць, які отримували гіперкалорійне незбалансоване харчування, та їхнього потомства

Вперше експериментально доведено факт зменшенні вмісту цинку та міді у щуриць, які протягом вагітності мали дефіцит поживних речовин і зазнали дію хронічного стресу, та їхнього потомства.

### **Практичне значення результатів дослідження.**

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

У практику роботи експериментальних лабораторій запроваджено спосіб діагностики варіантів порушення окислювально-антиоксидантного гомеостазу у щурів (патент України № 128856). Розроблений та запатентований оригінальний спосіб надає можливість об'єктивізувати оцінку стану окислювально-антиоксидантного гомеостазу у сироватці крові та в окремих органах.

Розроблений математичний спосіб діагностики порушень стану окислювально-антиоксидантного гомеостазу, який враховує концентрацію дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, супероксиддисмутази і каталази, а також індекс активації прооксидантно-антиоксидантної системи.

Практична значимість отриманих результатів підтверджується впровадженнями основних положень дисертаційної роботи В.А. Сіренка до навчального процесу на кафедрах патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, Української медичної стоматологічної

академії (м. Полтава), Івано-Франківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та Харківського національного медичного університету, а також Національного фармацевтичного університету (м. Харків).

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

Обґрунтованість і достовірність положень, висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи базується на результатах експериментальних досліджень, які були виконані на 67 щурах-самках популяції WAG/G Sto 4,5-5 - місячного віку та їхньому потомстві в кількості 299 особин.

Визначення впливу аліментарного фактору та хронічного імобілізаційного стресу на вагітних щурів відтворювали відповідно до адекватних методик, які були розроблені та запатентовані співробітниками кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна ХНМУ.

Проведений статистичний аналіз виділених дисертантом експериментальних груп щуриць та їх потомства за основними показниками засвідчує релевантність груп та можливість статистичної оцінки та співставлення отриманих результатів. В дисертаційній роботі використані сучасні загальноприйняті методи статистичної обробки отриманих результатів. До уваги дисертант приймав лише статистично відмінні розбіжності.

Дисертаційна робота викладена на 233 сторінках друкованого тексту (основний обсяг становить 122 сторінки) і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (311 джерел, в тому числі 160 – кирилицею та 151 - латиницею) і додатків. Робота ілюстрована 27 таблицями і 42 рисунками.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації впливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими, які логічно завершують роботу, достовірні та мають теоретичне та практичне значення.

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи опрацьовано її структуру, визначено об'єкт і предмет дослідження, комплекс патофізіологічних, морфологічних, біохімічних та статистичних методів.

**Перший розділ** дисертаційної роботи присвячений огляду наукової літератури про вплив шкідливих екзогенних факторів на морфо-функціональний стан підшлункової залози та механізми її ушкодження. Акцент робиться на важливості та значущості враховування стану харчування вагітних для вдалого перебігу вагітності та функціонування потомства. Неможливо також, за думкою дисертанта, уникнути шкідливого впливу різновидів стресу, який є безпосередньою загрозою для життя та спричиняє ураження внутрішніх органів, перш за все, органів травлення. Огляд літератури завершується тим, що дисертант визначає актуальною темою та напрямком проблеми запобігання та профілактики ушкодження підшлункової залози в разі впливу на вагітних матерів комплексу (комплексів) шкідливих чинників оточуючого середовища.

**У Розділі 2** “Матеріали і методи дослідження” наведено особливості виконання експериментальних досліджень, Відтворення впливу аліментарного та стресорного чинників на морфофункціональний стан підшлункової залози, патофізіологічні, морфологічні та біохімічні методи дослідження, а також критерії статистичної оцінки отриманих результатів. Наведені дані по особливостям відтворення моделей незбалансованого харчування у вагітних щуриць. Ретельно описані методи оцінки окислювально-антиоксидантного гомеостазу. Наведена методика статистичного аналізу отриманих результатів.

**Розділ 3** присвячений результатам гістологічного, морфометричного і гістохімічного дослідження підшлункової залози щуриці, які протягом вагітності отримували незбалансоване харчування та переносили хронічний іммобілізаційний стрес, а також їх новонародженого одно- та дво-місячного потомства. За результатами низки досліджень, які наведені у 4 підрозділах цієї

частини наукової роботи впевнено доведено негативний вплив хронічного стресу, який спричинений на систему мати-плід, на морфо функціональний стан підшлункової залози.

Наведені та проаналізовані особливості патоморфологічних змін екзо- і ендокринних частин підшлункової залози, які проявляються набряком і повнокров'ям її сполучної тканини, формування гемодинамічних порушень, дистрофією та деструкцією екзо- й ендокринних клітин зі зниженням морфофункціональної активності частини секретуючих клітинних елементів рідшлункової залози, розвитком інволютивних змін у вигляді скорочення чисельності острівців Лангергансу. В подальші 2 місяці життя у щурят з'являються морфологічні ознаки патології підшлункової залози. На підставі цього дисертант роботи висновок про те, хронічний стрес та незбалансоване харчування вагітних щуриць є одним із чинників ризику розвитку функціональних розладів підшлункової залози, а також її органічної патології в подальшому житті не тільки у самиць, але й у їх потомства.

**В розділі 4** наведені представлені фактичні дані дослідження вмісту регуляторних цитокінів ІЛ-12 й ІЛ-4 та їх співвідношення у щурів-матерів, їх новонародженого, одно- та двомісячного потомства за умов впливу протягом вагітності матерів незбалансованого харчування та хронічного імобілізаційного стресу. За умов досліду дисертант визначив переважне залучення до патогенезу ушкодження підшлункової залози клітинної ланки імунітету, що, безумовно, слід враховувати з профілактичної та лікувальної точки зору.

**Розділ 5** присвячений визначенню властивостей оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тканині підшлункової залози і сироватці крові щурів при дії незбалансованого харчування та хронічного імобілізаційного стресу на систему мати-плід. Отримані дисертантом результати викладені у трьох підрозділах та знайшли відображення у 13 рисунках та 9 таблицях.

Продемонстровано формування порушень оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що проявляється вираженою активацією процесів ліпопероксидації

без адекватного включення компенсаторних механізмів антирадикального захисту.

Дисертант робить висновок про експериментальне визначення патогенетичної значущості стрес-спричинених порушень оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, внаслідок яких розвинулися ушкодження клітинних мембран і внутрішньоклітинних структур підшлункової залози. Відзначене є одним із важливих ланцюгів патогенезу пренатального ушкодження підшлункової залози.

**Розділ №6** присвячений дослідження вмісту біогенних макро-, оліго- і мікроелементів (Ca, Mg, Fe, Zn, Cu) у щурів-матерів, їх новонародженого, одно- і двомісячного потомства при дії на систему мати-плід незбалансованого харчування та хронічного імобілізаційного стресу. Доведено патогенетичну важливість досліджуваних макро-, оліго- і мікроелементів (Ca, Mg, Fe, Zn, Cu) в тканині підшлункової залози і сироватці крові у щуриць та їх потомства. Дисертант впевнено доводить патогенетичну роль стрес-спричинених порушень балансу біогенних мікроелементів в разі ушкодження підшлункової залози у період вагітності щуриць та пренатального розвитку щурят. Він вказує на те, що стрес-індуковані та харчові порушення сприятимуть виникненню різноманітної патології підшлункової залози в подальшому.

**В розділі №7** описано аналіз та узагальнення отриманих результатів, які продемонстровані 13 рисунками та 2 таблицями. Дисертант аналізує досліджені патоморфологічні та біохімічні маркери ураження паренхіми підшлункової залози щуриць та їх потомства в динаміці двох місяців життя та підсумовує ймовірні механізми реалізації панкреатонекротичних впливів хронічного стресу та незбалансованого харчування. Перш за все слід відмітити показане порушення за модельних умов механізмів регуляції функціонування підшлункової залози, що проявляється з однаковим ступенем вираженості у матерів та у їхнього потомства протягом двох місяців життя.



В усіх тварин визначено порушення морфо-функціонального стану підшлункової залози, найбільший ступінь яких є при дефіциті поживних речовин.

Автором ретельно прослідковуються порушення оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, патоморфологічних проявів, порушень клітинної ланки імунного захисту, вмісту та активності біогенних амінів.

Вважаю, що дисертаційна робота описана методично вірно, враховуючи чинні вимоги ДАК МОН України.

**Повнота викладу результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях.**

Результати дисертаційної роботи широко апробовані на 16 наукових конференціях та пленумах за фахом роботи. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 29 наукових праць, зокрема, 11 статей у фахових наукових видання, рекомендованих ДАК МОН України (з їх числа - 5 статей у виданнях, які внесені до наукометричних баз) та 17 тез доповідей у матеріалах наукових форумів та конференцій за фахом дисертації. Отримано 1 патенти України.

**Недоліки автореферату щодо його змісту та оформлення.**

В дисертаційній роботі зустрічаються окремі стилістичні помилки та повторення, які не є суттєвими на не впливають на загальну позитивну оцінку всієї роботи в цілому.

В ході рецензування дисертаційної роботи виникли наступні питання.

1. Чим Ви можете пояснити переважний негативний вплив саме незбалансованого харчування порівняно зі стрес-індукованим впливом на функціонування підшлункової залози у вагітних щуриць та їх потомства?

2. Чим індукується або чим проявляється найбільш виражений пренатальний стрес у потомства? Чи можливо сформулювати відтерміновані

наслідки в таких щурят? І які, за Вашою думкою, можуть бути профілактичні заходи у потомства з ушкодженою функцією підшлункової залози?

3. Які Ви бачите перспективи клінічного застосування розробленого Вами індексу активації прооксидантно-антиоксидантної системи у профілактиці патології травної системи та, зокрема, підшлункової залози у вагітних жінок?

### **Рекомендації щодо використання результатів дослідження у практиці.**

Матеріали дисертаційної роботи В.А. Сіренка можуть бути рекомендовані для подальшого поглибленого вивчення у навчальній діяльності вищих медичних закладів при викладенні розділів загальної патофізіології, патофізіології ендокринної системи та патофізіології травлення.

Клінічна спрямованість висновків дисертаційної роботи в частині розробки заходів профілактики ураження паренхіми підшлункової залози при її ушкодженні протягом антенатального періоду онтогенезу дозволяє рекомендувати результати до практичного використання в роботі акушерських, неонатологічних, педіатричних та гастроентерологічних відділень обласних та міських лікарень.

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Сіренка Віктора Анатолійовича на тему «Механізми пошкодження підшлункової залози при негативному впливі екзогенних факторів на систему мати-плід у експериментальних тварин» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія виконана на сучасному науковому та методичному рівні при науковому керівництві доктора медичних наук професора Павлової Олени Олексіївни, є завершеною, кваліфікованою, самостійною науковою працею. Отримані нові, обґрунтовані, достовірні результати, сукупність яких містить нове рішення актуальної проблеми сучасної патологічної фізіології.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним матеріалом, обґрунтованістю висновків, науковою новизною і практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів №656 від 19.08.2015 р. і №1159 від 30.12.2015 р.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор - Сіренко Віктор Анатолійович - заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри загальної та клінічної  
патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького  
Одеського національного медичного університету  
МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

