

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Тюпки Тетяни Іванівни на дисертацію Слободяник Наталії Миколаївни «Патогенетичне обґрунтування корекції патологічних змін в підшлунковій залозі в залежності від стресостійкості тварин», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д.64.600.03 при Харківському національному медичному університеті за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

1. Актуальність обраної теми дисертації

Хвороби органів травлення є другою причиною звертань усіх вікових груп населення за медичною допомогою після патологій органів дихання. В Україні щорічно збільшується кількість хворих, які потребують спеціалізованої гастроентерологічної допомоги. Останнім часом в Україні спостерігається значне збільшення обтяженості населення хворобами підшлункової залози. Приріст показника її поширеності в Україні за останні 5 років виявився найбільшим (12,8%). Первинна інвалідизація внаслідок цих захворювань сягає 15%. Ситуація загострюється за умов стресу, який має безпосередній вплив на виникнення патології органів травлення, у тому числі на розвиток патологічного ушкодження підшлункової залози. Актуальність дослідження механізмів стресу та пошуків запобігання дистресу, як важливому чиннику хвороб, зростає через ускладнення умов життя людини. Збільшується несприятливе екологічне навантаження, виникають стихійні лиха та техногенні катастрофи, не припиняються війни, поглиблюються соціальні, фінансово-економічні кризи та інше. Уникнути цих небажаних впливів практично неможливо. Тому перед науковцями різних областей медицини актуальними стають такі питання: як попередити наслідки таких впливів, збільшити здатність людини протистояти шкідливим впливам стресогенних факторів та якими засобами їм протидіяти, якщо неможливо уникнути.

Першу статтю з проблеми стресу опублікував Ганс Сельє у британському журналі «Nature» ще у 1936 році. Йому належить більш як півтори тисячі

публікацій, 30 монографій. Гіпотеза, а потім теорія стресу знайшла надто розширене застосування практично в усіх областях медицини, біології, фізіології, фармакології і т.д. Кількість наукових повідомлень, де ключовим словом є «стрес», налічує декілька сотень тисяч.

Уявлення про суть і механізми стресу з часом істотно змінювалися. Великий науковий матеріал – експериментальний, клінічний, епідеміологічний – накопичений за 82 роки існування проблеми стресу, дає глибоке і всебічне уявлення про суть проблеми – від організмowego до клітинного, субклітинного і молекулярного рівнів. Але, разом з тим, залишається чимало «білих плям», недостатньо з'ясованих деталей цих механізмів.

Так, на теперішній час відкритими лишаються питання про механізми стресостійкості організму. Крім того, відомо, що стрес – необхідна ланка адаптації, яка за певних умов перетворюється у ланку патогенну, виникає необхідність пошуку антистресових засобів. Але, не зважаючи на чисельні фундаментальні та прикладні дослідження у цій області, питання фармакотерапії наслідків стресу залишаються найбільш гострими та найменш вирішеними. В цьому аспекті актуальність дисертаційної роботи Слободяник Наталії Миколаївни не викликає сумнівів, оскільки в роботі йдеться саме про механізми розвитку патологічних змін у підшлунковій залозі при експериментальному гострому (імобілізаційному) стресі в залежності від стресостійкості тварин та можливість патогенетичної корекції цих змін за допомогою меланіну - поліфенольної речовини зі стреспротекторними, цитопротекторними, антиоксидантними, антиульцерогенними властивостями та перспективність створення на його основі нового лікарського засобу.

Таким чином, дисертаційне дослідження Наталії Миколаївни є актуальним і важливим як в науковому, так і в практичному аспекті.

2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами

Дисертаційна робота виконана відповідно плану науково-дослідних робіт Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення» (№ держреєстрації № 0109U007982) та «Механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота за різних умов та їх корекція» (№ держреєстрації № 0113U005913). Здобувач є співвиконавцем вказаних тем.

3. Наукова новизна одержаних результатів дослідження

Наукова новизна дисертаційної роботи Слободяник Н.М. полягає у тому, що автором вперше проаналізовані механізми розвитку патологічних змін у підшлунковій залозі щурів за умов гострого стресу в залежності від стресостійкості тварин та на підставі аналізу цих змін експериментально обґрунтовано ефективність меланіну.

Вперше показано, що за умов гострого стресу у стресонестійких тварин у підшлунковій залозі розвивається дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, про що свідчить вірогідне зростання загальної протеолітичної активності на тлі зниження активності інгібіторів протеїназ порівняно з відповідним контролем.

Автором продемонстровано, що за умов гострого стресу у підшлунковій залозі щурів стресонестійкого типу розвивається оксидативний стрес, про що свідчить вірогідне зростання ТБК-реактивних, молекул середньої маси на фоні вірогідного зниження активності каталази та супероксиддисмутази у порівнянні з відповідним контролем.

Вперше доведений позитивний вплив меланіну на стан підшлункової залози за умов гострого стресу, про що свідчить вірогідне зменшення загальної протеолітичної активності у стресонестійких тварин порівняно з щурами відповідного типу без корекції. Попереднє введення меланіну достовірно пригнічувало амілолітичну активність підшлункової залози всіх типів тварин, але ліполітична активність вірогідно (у 2 рази) зменшувалась тільки у тварин

стресонестійкого типу порівняно з відповідними стресованими тваринами без корекції.

Автором встановлено, що меланін пригнічує активацію NO-ергічної системи підшлункової залози у стресостійких тварин за умов гострого стресу, про що свідчить достовірне зменшення загальної NO-синтазної активності у 4,2 разів у порівнянні з тваринами, яким моделювали гострий стрес без корекції. Вміст нітрит-йонів вірогідно зменшувався у 1,4 разу у підшлунковій залозі стресонестійких тварин порівняно з відповідним контролем. Попереднє введення меланіну сприяло вірогідному зростанню у 1,7 разу вмісту нітрит-йонів у підшлунковій залозі стресонестійких тварин у порівнянні з тваринами, яким моделювали гострий стрес без корекції.

Введення меланіну сприяло вірогідному пригніченню розвитку оксидативного стресу підшлункової залози у тварин всіх типів, про що свідчить достовірне зменшення вмісту ТБК-реактивів на тлі вірогідного зростання активності каталази порівняно зі щурами відповідного типу без корекції.

Уточнено наукові дані про патоморфологічні зміни у підшлунковій залозі стресонестійких тварин за умов гострого стресу, виявлено некробіотичні зміни дифузного характеру, явища фокального колікваційного некрозу клітин з неповним руйнуванням їх зовнішньої мембрани, незворотні некротичні деструкції клітин ацинусів підшлункової залози, набрякання міжацинарних прошарків сполучної тканини, внаслідок підвищення судинної проникності. Введення меланіну попереджало розвиток патологічних змін підшлункової залози щурів у стресонестійких тварин за умов гострого стресу.

4. Теоретичне та практичне значення одержаних результатів дослідження

Проведені експериментальні дослідження мають теоретичне значення та практичну направленість у різних галузях медицини, а саме: патологічній фізіології, ендокринології, гастроентерології, клінічній біохімії, фармакології.

Проведені дослідження доповнюють та розширюють уявлення про

патогенез впливу гострого стресу на підшлункову залозу та окреслюють нові можливості фармакотерапії стрес-синдрому. Обґрунтовано перспективність подальшого дослідження впливу меланіну на стресіндуковані ушкодження органів. Розроблені нові підходи до вивчення особливостей стресостійкості організму шляхом використання нейроетологічного тесту «Відкрите поле».

Одержані результати можуть бути використані як експериментальна база для розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції стресіндукованих ушкоджень підшлункової залози меланіном.

Одержані результати можуть використовуватися як експериментальне обґрунтування призначення меланіну як перспективного стреспротектора.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології ВДНЗУ «УМСА», Запорізького державного медичного університету, біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Донецького національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Харківського національного медичного університету та кафедри експериментальної та клінічної фармакології з імунологією і алергологією ВДНЗУ «УМСА», що підтверджено відповідними актами впровадження.

5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Дисертаційна робота Слободяник Н.М. виконана з використанням сучасних методів досліджень (патофізіологічних, біохімічних, морфологічних, нейроетологічного тесту «Відкрите поле», математико-статистичних) на достатній кількості тварин (96 щурів-самців лінії Вістар). Положення і висновки, що представила дисертант, відповідають даним, які одержані експериментально, і логічно пов'язані з результатами досліджень. Методики дослідження та експериментальні моделі, що були обрані та використовувалися, є сучасними і адекватними поставленим завданням. Статистичну обробку даних

проведено в необхідному обсязі, що підтверджує вірогідність отриманих даних. Робота проведена методично правильно, всі серії досліджень мають необхідні групи контролю. Таким чином, можна стверджувати, що положення і висновки, які сформульовані автором, базуються на результатах власних досліджень і за суттю відповідають їм.

6. Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена українською мовою на 166 сторінках комп'ютерного набору. Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів і методів дослідження, 2 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків.

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми, розкриває зв'язок з науковими програмами, формулює мету і задачі дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробацію дисертації наводить кількість публікацій за темою дисертаційної роботи. Дисертантка досить повно розкрила сутність і стан наукової задачі та її значущість, підстави та вихідні дані для розроблення теми, обґрунтувала необхідність проведення дослідження за темою дисертаційної роботи.

В огляді літератури здобувач чітко окреслив основні етапи розвитку наукової думки щодо механізмів стресостійкості організму, навів літературні дані стосовно механізмів розвитку патологічних змін в підшлунковій залозі за умов різних патологічних процесів, інформацію про стреспротекторну дію групи меланінів, висвітлив питання, що залишилися невирішеними. Проведений аналіз літератури дозволив дисертанту чітко сформулювати шляхи досягнення поставленої мети та вирішення задач дослідження.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» дана характеристика й аналіз вивчених об'єктів, методика проведення експерименту та методи вивчення матеріалу дослідів, детально описані методики біохімічних та морфологічних досліджень. Зазначено дані про методи статистичної обробки

даних. Використані методики сучасні, адекватні меті та задачам дисертаційної роботи.

У розділі 3 автор досліджує патологічні зміни у підшлунковій залозі в залежності від стресостійкості тварин. В цьому розділі наводяться показники тяжкості стрес-синдрому, активність ферментів підшлункової залози, показники NO-ергічної системи, про- і антиоксидантної систем, опис морфологічних змін в тканині підшлункової залози в залежності від стресостійкості тварин.

Розділ 4 присвячений обґрунтуванню ефективності застосування меланіну за умов гострого стресу для корекції патологічних змін у підшлунковій залозі.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор досить вдало та стисло узагальнює отримані результати, порівнюючи свої дані з літературними.

Висновки логічні, стислі, відображають отримані результати, відповідають меті та задачам дослідження та свідчать про завершеність роботи.

Роботу достатньо проілюстровано у вигляді 27 таблиць та 8 рисунків, що покращує сприйняття викладених положень.

Список використаних джерел містить 389 джерел – 175 кирилицею та 214 латиницею (обсягом 41 сторінка). У списку використаної літератури переважають праці за останні 10 років, хоча і не випущені з уваги фундаментальні публікації. Список літератури складений грамотно, згідно діючих вимог бібліографічного опису ДАК України.

7. Повнота викладу результатів дисертації у фахових виданнях

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, серед них 9 статей, з яких 7 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, які включені до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття у закордонному періодичному виданні (США), 1 стаття в матеріалах онлайн-конференції, 7 тез у матеріалах наукових конгресів, з'їздів та конференцій.

8. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Автореферат дисертації за змістом і формою відповідає вимогам МОН

України і містить усі основні положення дисертації.

9. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації та автореферату

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу в цілому, слід зазначити ряд зауважень та побажань:

Зауваження:

1. В розділі «Матеріали і методи» дисертант детально описує методику проведення тесту «Відкрите поле», за якою щурів розподіляли на 3 групи: «стресостійкі», «помірно стійкі» та «стресонестійкі», але у розділах власних досліджень результати проведення цього тесту не наводяться. З матеріалів дисертації відомо тільки, що у групах стресостійких та стресонестійких тварин було по 48 щурів. Незрозуміло скільки тварин було на початку експерименту, який був розподіл за названими трьома типами стресостійкості.

2. Одним із завдань, яке треба було вирішити при виконанні дисертаційної роботи, було дослідження загальної NO-синтазної активності та вмісту нітрит-йонів у підшлунковій залозі щурів за умов гострого стресу та залежно від стресостійкості організму. Отримані дисертанткою результати наведені тільки у розділах власних досліджень, але не сформульований висновок щодо вирішення цього завдання.

3. Порівняння показників у різних експериментальних групах для кращого сприйняття бажано було б проводити у відсотках, а не «в рази», особливо коли наводяться числові дані з сотими долями, наприклад, на стор. 63., порівнюючи масу тимусу щурів різних груп, наводиться зменшення маси у 1,23 рази, 1,33 рази, 1,18 разу і т.д.

4. В усіх таблицях четвертого розділу дублюються дані контрольної групи і групи з гострим стресом, які вже наводилися у третьому розділі. Якщо автор вважає це за необхідне для більш зручного порівняння отриманих показників, можливо, доцільніше було б об'єднати ці розділи?

Але вказані зауваження не торкаються суті роботи і мають переважно редакційний та рекомендаційний характер. Крім того, хотілося б почути точку

зору дисертанта на питання, що виникли в процесі рецензування.

1. Поясніть, будь ласка, як відбувався кількісний розподіл щурів на групи? Чому у контрольній групі і групі тварин з гострим стресом, в яких було по 14 тварин різного типу стресостійкості, визначення протеолітичної і антипротеолітичної активності в підшлунковій залозі проводили тільки у 11 тварин кожного типу; визначення амілази і ліпази – у 8; каталази і СОД – у 10 і т.д.?

2. Чи існують на сучасному фармацевтичному ринку препарати меланіну? Що являє собою меланін, який Ви застосовували у Вашому дослідженні – це субстанція, БАР або препарат? Якого виробництва? У Вашому дослідженні меланін вводили тваринам в дозі 5,0 мг/кг. Як Ви визначали ефективну дозу меланіну?

3. За отриманими результатами дослідження у стресонестійких тварин за умов гострого стресу відбувався протеїназно-інгібіторний дисбаланс за декомпенсаторним типом. За якою класифікацією це визначення? Які інші типи протеїназно-інгібіторного дисбалансу існують і чим вони відрізняються від декомпенсаторного типу?

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

На підставі вищевикладеного можна дійти висновку, що дисертаційна робота Слободяник Наталії Миколаївни на тему: «Патогенетичне обґрунтування корекції патологічних змін в підшлунковій залозі в залежності від стресостійкості тварин» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якому сформульовано і обґрунтовано наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати як нове вирішення актуального наукового завдання патологічної фізіології. Дисертація за актуальністю, обсягом проведеного дослідження, новизною отриманих даних, науковим та практичним значенням, обґрунтованістю і достовірністю висновків і положень відповідає п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженому Постановою Кабінету

Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, затвердженими Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та №1159 від 30.12.2015 р.), щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри клінічної
лабораторної діагностики
Харківського національного
медичного університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Т.І. Тюпка