

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора Шевченка Олександра Миколайовича на дисертаційну роботу Анчева Анатолія Степановича на тему: «Тіол-дисульфідний обмін в тонкій кишці покоління, отриманого від опромінених щурів», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Актуальність теми дисертації.

Нинішню екологічну ситуацію в Україні можна охарактеризувати як кризову, що формувалася протягом тривалого періоду. Це було можливим за відсутності ефективно діючих правових, адміністративних та економічних механізмів природокористування та без урахування вимог охорони довкілля. Ці та інші чинники, зокрема низький рівень екологічної свідомості суспільства, призвели до значної деградації довкілля України, надмірного забруднення оточуючого середовища. Такі процеси тривали десятиріччями і призвели до різкого погіршення стану здоров'я людей. Винятковою особливістю екологічного стану України є те, що екологічно гострі локальні ситуації поглиблюються великими регіональними кризами. Чорнобильська катастрофа з її довготривалими медико-біологічними, економічними та соціальними наслідками спричинила в Україні ситуацію, яка наближається до рівня глобальної екологічної катастрофи. У даний час радіоактивне забруднення навколишнього середовища стало одним з важливих екологічних факторів. Від техногенних джерел людина отримує близько 20% середньої річної ефективної дози. У зв'язку з цим особливого значення набуває питання про можливі наслідки для всього живого, зміни рівня

радіаційного навантаження на біосферу. Більш глибоке розуміння закономірностей біологічної дії малих доз радіації дозволить оцінити значення їх для життєздатності організмів, можливі шляхи пристосування живих організмів до підвищеного радіоактивного забруднення навколишнього середовища. Для прогнозування можливих біологічних ефектів необхідний пошук метаболічно важливих показників для більш повної оцінки хронічної дії малих доз. Одним з таких перспективних напрямків є дослідження процесів перекисного окиснення ліпідів – процесу, що перебігає у всіх типах мембран і грає важливу роль в регуляції клітинного метаболізму в нормі та при дії факторів, в тому числі і іонізуючої радіації. В останні роки принципово змінилися уявлення про реакції різних біологічних систем (від клітини до популяції) на вплив γ -опромінення в малих дозах. На відміну від γ -опромінення у великих дозах, яке спричиняє суттєві клінічні порушення і може призводити до загибелі організму, опромінення низької інтенсивності не приводить до летального результату, але здатне модифікувати клітинні і тканинні процеси, що в кінцевому підсумку призводить до зміни багатьох життєво важливих функцій. При цьому ризик прояву негативних наслідків дії γ -опромінення низької інтенсивності в дозах, які вважалися безпечними, спеціальному вивченню досі не піддавався, проте є свідчення про можливість його значного зростання в порівнянні з очікуваними результатами екстраполяції біологічних ефектів з області високих в область малих доз.

На сьогодні в медичній науці достатньо широко дискутуються питання про «критичні» органи та тканини, «критичні» клітини та клітинні структури, «критичні» метаболічні процеси, які формують первинну реакцію-відповідь на дію будь-якого несприятливого фактору як зовнішнього так і внутрішнього середовища. На метаболічному рівні до таких критичних процесів необхідно віднести процеси, що лежать в основі ендогенної радіорезистентності та неспецифічної резистентності та приймають активну участь в нейтралізації та утилізації надлишкових кількостей кисень

реактивних інтермедіатів, що утворились після дії γ -опромінення. На молекулярному рівні вище означені системи забезпечуються окислювально-відновними перетвореннями високо- та низькомолекулярних тіолових сполук, які утворюють тіол-дисульфідну систему. Тривалий вплив іонізуючих променів у малих дозах поступово спричиняє зниження ендогенного резерву тіолзалежних систем, та їх повне виснаження, що негативно впливає на опір організму до несприятливих факторів довкілля. Існує вірогідність порушень у синтезі високомолекулярних компонентів тіол-дисульфідної системи.

Травна система також є однією з радіочутливих систем організму. Навіть за умов впливу невеликих доз γ -опромінення у травному тракті спостерігається широкий спектр морфофункціональних зрушень, які призводять до втрати рідини, електролітів, білка, розладів процесів травлення, всмоктування поживних речовин, виведення ендо- та екзотоксинів. Безумовно, сукупність цих порушень визначає роль травного тракту у пристосувальних реакціях організму в цілому.

Одним з механізмів наведених змін на молекулярному рівні може бути спричинене γ -опроміненням поступове виснаження антиоксидантної системи організму. У результаті цього, в органах і тканинах неконтрольовано підвищується генерація вільних радикалів, інтенсифікується не тільки перекисне окиснення ліпідів, а й білків. На організменному, органному і тканинному рівнях останнє набуває особливого значення, враховуючи участь білків у будові рецепторів, функціонуванні ферментних систем, регуляції метаболізму

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

Дисертаційна робота виконувалася в ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (м. Одеса) і є фрагментом науково-дослідної роботи «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної

реєстрації 0116U008822, 2016–2019 рр.). Дисертант є співвиконавцем цієї теми. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» 18.09.2014 р. (протокол № 9).

Наукова новизна отриманих результатів.

Автор провів ряд досліджень, що дало йому можливість визначити стан білкової і небілкової частин тіол-дисульфідної системи на різних етапах онтогенезу нащадків радіаційно уражених щурів, що дозволило визначити динаміку та характер зрушень концентрації білкових та небілкових сульфгідрильних, дисульфідних груп, співвідношення сульфгідрильних до дисульфідних груп у різні вікові періоди у тонкій кишці щурів як в нормі, так і за умов змодельованого радіаційного ураження, що дозволило визначити їх роль в патогенезі.

Автор показав, що за фізіологічних умов тіол-дисульфідна система тканин тонкої кишки характеризується високим вмістом білкових та небілкових сульфгідрильних груп, високим редокс-потенціалом білкових молекул, а адаптація у новонароджених інтактних щурят супроводжується активацією тіолзалежних систем неспецифічної резистентності. Треба зазначити, що результати дозволили встановити, що у постнатальному розвитку відбувається поступове зниження вмісту білкових і небілкових SH-груп у тканинах тонкої кишки, якій у подальшому стабілізується впродовж більшої частини життя.

Статеве дозрівання впливає на вміст сірковмісних функціональних груп у тканинах тонкої кишки та має гендерну направленість, так у самців більш високий вміст білкових SH-груп, а у самок – білкових SS-груп.

Важливо, що завершення опромінення спричиняє дозозалежне виснаження тіолзалежних систем резистентності. Важливим є те, що глибина зрушень у тканинах тонкої кишки самців більша, ніж у самок.

Вперше показано, що у ембріонів опромінених тварин буферна ємкість тіолзалежних систем неспецифічної резистентності менша ніж у інтактних

ембріонів.

Новими є дані, що в онтогенезі тварин, отриманих від самців і самок, що зазнали тривалого впливу тотального γ -опромінення, направленість вікових змін, білкових SH-груп співпадає з такими у інтактних тварин, хоча вони є меншими.

Автор вперше показав, що збільшення дози і тривалості опромінення попередників призводить до глибоких зрушень морфофункціональних властивостей тканин тонкої кишки потомства, а вони залежать від стану тіолдисульфідної системи організму, які також мають гендерну відмінність.

Треба відмітити, що в роботі виявлені нові фенотипічні прояви радіаційно-індукованих пошкоджень геному з боку тіолзалежних механізмів, які формують неспецифічну резистентність.

Практичне значення отриманих результатів.

Виявлені автором патофізіологічні механізми порушення морфофункціонального статусу тонкої кишки нащадків, отриманих від батьків, які піддавалися хронічному γ -опроміненню у низьких дозах, вказують на необхідність корекції, а одержані результати проведених експериментальних досліджень можуть бути підґрунтям для розроблення нових підходів до метаболічної корекції негативних проявів радіаційноіндукованих ушкоджень геному в організмі нащадків опромінених попередників.

Результати дослідження впроваджені у педагогічну діяльність на кафедрах патофізіології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Одеського національного медичного університету (м. Одеса), Івано-Франківського національного медичного університету, а також у науково-практичну діяльність ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України (м. Одеса).

Зміст та оформлення роботи.

Оформлення дисертації відповідає сучасним вимогам, викладена

сучасною літературною мовою наукового стилю. Дисертація включає анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення одержаних результатів, висновки, список використаних літературних джерел та додатки.

У вступі обґрунтована актуальність задачі, яка розв'язується у дисертаційній роботі, а також її зв'язок з науковими програмами. Чітко сформульовані основні задачі, об'єкт, предмет та методи досліджень. Наведені місце і результати апробації роботи, кількість публікацій за темою дисертації.

Перший розділ, присвячений огляду літератури, надає актуальні уявлення стосовно сучасних аспектів патогенезу хронічного γ -опромінення малими дозами. Головна увага зосереджена на розкритті ролі тіолдисульфідної системи кишечника у хронічному опроміненні щурів та їх нащадків малими дозами.

У другому розділі дисертації «Матеріали та методи досліджень» наведені патофізіологічні, біохімічні методи досліджень, а також описані методи статистичного аналізу одержаних результатів. Робота виконана з використанням сучасних, адекватних поставленим меті і завданням методів дослідження, що свідчить про високий методичний рівень роботи.

У третьому розділі дисертації автор доводить, особливості тіолдисульфідної системи і активності ацетилхолінестерази у тканинах тонкої кишки щурів за фізіологічних умов та після тривалого γ -опромінення.

У четвертому розділі дисертації розкриті особливості стану тіолдисульфідної системи у пізньому ембріогенезі та ранньому постнатальному періоді у тонкій кишці виводку, отриманого від інтактних щурів.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів» здобувач детально аналізує отримані ним результати, співставляючи їх при цьому з даними інших досліджень, виконаних за кордоном та в Україні, висловлюється власна точка зору автора з цих питань. На підставі ретельно виконаного

огляду літератури дано пояснення змін аналізованих параметрів, логічно, науково обґрунтовано індивідуальне бачення тих суперечливих питань, які стосуються досліджуваної роботи.

Висновки впливають з проведених досліджень, відповідають меті і завданням, сформульовані досить пристойно.

Зміст автореферату є цілком ідентичним до принципів положень дисертаційної роботи.

Отже, наукові положення рецензованої роботи мають достатній рівень обґрунтованості результатами досліджень, які визначили безумовну новизну, відповідну достовірність та об'єктивність висновків.

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

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, відповідають вимогам до такого виду досліджень. Високий рівень обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність забезпечені:

– професійним вирішенням автором низки наукових завдань, що сприяло реалізації поставленої мети дослідження та адекватністю структурно-логічної схеми дослідження визначеній меті: кожен наступний розділ чи підрозділ органічно пов'язаний з попереднім і доповнює його;

- аналізом значної кількості першоджерел за темою дисертації і достатнім масивом аналітичних даних – список використаної літератури містить 315 найменувань (з них англомовних 101);

– відповідності предметної спрямованості дисертаційного дослідження паспорту наукової спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Вирішення комплексу поставлених завдань, доцільний вибір методів дослідження, достатня теоретична база забезпечили наукову обґрунтованість положень і висновків виконаного дослідження. Результати досліджень опрацьовані статистичними методами аналізу, що забезпечило високу вірогідність сформульованих наукових положень і висновків. Сукупність

зазначених обставин визначають обґрунтованість і достовірність отриманих результатів досліджень.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, є достатньо висвітленими в публікаціях. Основні положення виконаного дослідження пройшли усі види апробації: вони опубліковані, використані в діяльності різних суб'єктів, були обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня.

Все це дає підстави стверджувати, що висновки, пропозиції та рекомендації, сформульовані в дисертації, є достатньо обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях і авторефераті.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 11 наукових праць, з них 7 статей, з яких 4 представлені в наукових фахових виданнях України, 3 статті – в іноземних наукових виданнях медичного профілю (Польща, Білорусь), 4 роботи опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Кількість, обсяг та зміст друкованих праць відповідають вимогам МОН України щодо публікацій основного змісту дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Детальний аналіз представлених рукопису та автореферату дисертації дає підстави констатувати ідентичність автореферату та основних положень дисертації. Наведені в авторефераті наукові положення, висновки і рекомендації в повному обсязі розкриті та обґрунтовані в тексті дисертації. Матеріали дисертації відображені в представленому авторефераті дисертації, який за структурою і змістом цілком відповідає тексту дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу А.С. Анчева та отримані результати, слід висловити деякі зауваження та побажання:

1. У розділі 1 «Огляд літератури» зустрічаються окремі застарілі

літературні джерела;

2. Частину таблиць власних досліджень варто було б, для наочності, представити у вигляді графіків, що покращило б їх сприйняття.

При аналізі дисертації виникли деякі запитання.

1. Чи є специфічними зміни у тканинах тонкої кишки потомства, отриманих від опромінених щурів?

2. Чи є мутацією зміни у тканинах тонкої кишки потомків, отриманих від опромінених щурів.

3. Який результат впливу тривалого тотального γ -опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр на стан тіол-дисульфідного обміну у тканинах тонкої кишці самців і самок щурів.

Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертаційна робота Анчева Анатолія Степановича на тему: «Тіол-дисульфідний обмін в тонкій кишці покоління, отриманого від опромінених щурів» є завершеною науково-дослідною працею, яка містить наукові положення та науково обґрунтовані результати проведених безпосередньо автором досліджень в медичній галузі науки – патофізіології, що розв'язують важливу наукову проблему, а саме: з'ясування стану тіол-дисульфідної, глутатіонової редокс системи та активності ацетилхолінестерази у тонкій кишці самців і самок як за фізіологічних умов, так і за умов дії тривалого γ -опромінення у сумарній дозі 0,75 і 1,0 Гр.

Таким чином, за актуальністю, новизною, теоретичною і практичною цінністю результатів дослідження, рівнем опублікування та оприлюднення результатів дисертація Анчева А.С. відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (із змінами, внесеними згідно постанов Кабінету Міністрів України № 656 від 10.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.), що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а

її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри загальної та клінічної
патофізіології імені Д. О. Альперна
Харківського національного медичного
університету МОЗ України



[Handwritten signature]
О. М. Шевченко