

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, професора Кононенко Надії Миколаївни  
на кандидатську дисертацію Кузнецової Мілени Олександрівни  
«Механізми впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на  
морфофункціональний стан печінки вагітних щурів та їх потомства», за  
спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія, яка представлена до  
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному  
медичному університеті МОЗ України**

### **1. Актуальність теми дисертації.**

На цей час досить актуальною є проблема збалансованого харчування та захворювань, які викликаються порушенням співвідношення поживних речовин у раціоні харчування. Велике інформаційне перевантаження та стреснаповненість життя людини є однією з провідних проблем сучасності. За останні десятиріччя відмічена тенденція до зростання кількості хворих з захворюваннями гепатобіліарної системи, зокрема, печінки. Провідне значення в патогенезі виникнення захворювань і структурно-функціональної перебудови печінки дітей і дорослих мають різноманітні екзогенні чинники. Встановлено, що більшість захворювань людини мають витоки з внутрішньоутробного періоду онтогенезу, це спричинює виникнення патології як в дитячому, так і в дорослому віці. Досить активно вивчається вплив екзогенних факторів на морфофункціональний стан органів шлунково-кишкового тракту в системі мати-плід, проте характер впливу саме хронічного стресу та незбалансованого раціону харчування на печінку потомства залишається недостатньо вивченим.

Враховуючи все вищенаведене, можна зробити висновок, що вивчення цієї проблеми є вкрай актуальним по відношенню до найбільш розповсюджених та соціально значущих патологічних процесів, таких як стрес, ожиріння і голодування.

Таким чином, дисертаційна робота Кузнецової Мілени Олександрівни «Механізми впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на морфофункціональний стан печінки вагітних щурів та їх потомства» є актуальною та відповідає сучасним напрямкам медичної науки.

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

Дисертація виконана в рамках плану наукових досліджень Харківського національного медичного університету і є частиною науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна «Патогенез ушкоджуючої дії на організм екзогенних факторів в сучасних умовах» (номер держреєстрації 0115U000991, 2015–2017 рр.). Дисертант є виконавцем фрагменту даної науково-дослідної теми.

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

Дисертаційне дослідження Кузнецової Мілени Олександрівни виконано з використанням сучасних патофізіологічних, морфологічних, біохімічних, імуногістохімічних та аналітико-статистичних методів досліджень. Експерименти було проведено з використанням достатньої кількості тварин (190 нелінійних щурів популяції WAG/G Sto репродуктивного віку), які були розподілені на чотири групи. Досліди проведено з дотриманням основних норм біоетики, що підтверджено висновком членів комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 15.12.2020 р.). Положення та висновки, які представлені автором у дисертації, повністю обґрунтовані одержаними даними і логічно витікають з результатів досліджень. Експериментальні моделі, застосовані у роботі та методики дослідження та є сучасними і адекватними для вирішення завдань дослідження. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

## **4. Наукова новизна і теоретичне значення результатів дослідження.**

Наукова новизна дисертаційної роботи Кузнецової Мілени Олександрівни полягає у тому, що автором вперше на основі комплексної оцінки результатів дослідження за даними комплексного і порівняльного аналізу впливу різних екзогенних чинників (раціону з надлишком або дефіцитом поживних речовин, а

також хронічного стресу) на структурно-функціональний стан печінки щурів-матерів та їхнього потомства в різній віковій динаміці (новонароджені, одномісячні і двомісячні щурята) за допомогою сучасних патофізіологічних, морфологічних, біохімічних, імуногістохімічних методів були виявлені структурно-функціональні зрушення в печінці щурів-матерів у вигляді вираженої дисконкомплексції балочно-радіарної будови, білкової дистрофії гепатоцитів, проліферації строми портальних трактів, зростання стромально-паренхіматозного індексу, підвищення регенераторної активності органу, порушення цілісності ендотеліального покриву капілярів, центральних вен та більш крупних судин, з формуванням «голих зон», окрім цього, визначались порушення ліпідного обміну, що супроводжувалося значним підвищенням індексу атерогенності, а також показників вуглеводного обміну (гіперглікемія, зменшення у печінці глікогену) та зростання рівня кетонових тіл, які найбільш виразно проявлялись під дією раціону з надлишком поживних речовин та хронічному стресі.

Вперше при порівняльному аналізі характеру впливу екзогенних шкідливих факторів було встановлено, що найбільш інтенсивне ушкодження зазнавала саме печінка щурів-матерів, порівняно з їхнім потомством. Визначено, що найбільш шкідливий вплив зазначених екзогенних факторів у віковій динаміці на морфофункціональний стан печінки, який полягав у структурних пошкодженнях (проявлялось значними паренхіматозними втратами, проліферацією стромального компоненту, а також пригніченням функціональної активності гепатоцитів) та порушення ліпідного і вуглеводного обміну спостерігається переважно в групах новонародженого та одно-місячного потомства, попри перебування його у постнатальному періоді у фізіологічних умовах існування та раціональному раціоні харчування.

Доповнені наукові дані щодо шкідливого впливу аліментарного фактору (раціон з надлишком або дефіцитом поживних речовин) і хронічного стресу та особливостями структурно-функціонального стану печінки щурів-матерів та їхнього потомства, а також встановлено, що найбільш несприятливий вплив на

щурят здійснювали раціон з дефіцитом поживних речовин та хронічний стрес.

### **5. Теоретичне та практичне значення роботи.**

Отримані результати експериментального дослідження поглиблюють та доповнюють уявлення про патогенез пошкодження печінки при негативному впливі на організм харчування з надлишком і дефіцитом поживних речовин та хронічному стресі з розвитком структурно-функціональних порушень печінки в системі мати-плід.

Результати дослідження можуть бути використані при плануванні подальших наукових досліджень визначення впливу раціону з надлишком і дефіцитом поживних речовин та хронічного стресу на стан печінки в системі мати-плід, а також для пошуку шляхів корекції змін викликаних несприятливою дією вищенаведених чинників і розробки профілактичних заходів.

Отримані результати впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, Вищого державного навчального закладу «Буковинський державний медичний університет», кафедри патологічної фізіології та кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна ХНМУ, кафедри загальної та клінічної патології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, кафедри патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

### **6. Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація Кузнецової Мілени Олександрівни побудована за традиційним планом згідно вимог до кандидатських дисертацій. Матеріали

роботи представлені на 210 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 142 сторінки). Робота складається з анотації українською і англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, переліку використаних джерел літератури та додатків. Список використаної літератури містить 379 джерел (з них 140 – кирилицею, 239 – латиницею), які займають 40 сторінок. Робота ілюстрована 25 таблицями, 65 рисунками, що займають 37 повних сторінок, додатки надані на 13 сторінках. У списку використаної літератури переважають публікації за останні 10 років. Робота проілюстрована достатньою кількістю таблиць і рисунків, що покращує сприйняття викладених положень.

Позитивної оцінки заслуговує те, що текст дисертації змістовно, стилістично та технічно автором викладений та оформлений якісно. У тексті дисертації використана сучасна наукова термінологія.

## **7. Характеристика розділів роботи.**

У вступі автором ґрунтовно відображено значущість, сутність і стан наукової проблеми, підстави та базові дані для розроблення теми, наведено обґрунтування необхідності проведення дослідження за темою дисертації. У цьому розділі автор обґрунтовує актуальність обраної теми, розкриває зв'язок з науковою програмою, зазначає мету та задачі дисертаційного дослідження, висвітлює наукову новизну та практичне значення роботи, а також надає дані про особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, надає інформацію про публікації за матеріалами дисертації та про структуру роботи.

Огляд літератури складається із двох підрозділів, які описують та узагальнюють сучасні погляди на етіологію, патогенез і діагностику порушень структури і функції печінки при впливі екзогенних факторів на вагітних щурів і їх потомство. Проведений огляд літератури свідчить, що переїдання, голодування і стрес є досить розповсюдженими і небезпечними у виникненні патології печінки, мають значну питому вагу в захворюваності населення.

Стосовно патогенезу, то багато питань залишається не з'ясованими, зокрема, механізми процесів, які відбуваються в печінці вагітних щурів після тривалого впливу порушення дієти, стресу, та які механізми впливу цих чинників в подальшому на їх потомство.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» дано детальний опис способу моделювання патології в кожній з експериментальних груп тварин, а також розподіл тварин на групи, залежно від поставлених завдань для дослідження. Вказані методи морфологічних, гістохімічних, біохімічних досліджень сучасні і достатньо інформативні, вони ґрунтуються на принципах наукової доказовості і достовірності.

Основна частина дисертації викладена у третьому, четвертому, п'ятому, шостому, розділах власних досліджень та аналізі результатів досліджень.

У третьому розділі «Характеристика морфофункціонального стану печінки у вагітних щурів та їхнього потомства групи контролю» встановлено морфологічні, гістохімічні характеристики, біохімічні показники, що дають змогу оцінити білковий, ліпідний і вуглеводний обмін у щурів-матерів, новонароджених, 1- і 2-місячних щурят, які змогли слугувати контролем для експериментальних груп.

У четвертому розділі «Характеристика морфофункціонального стану печінки при дії незбалансованого харчування з надлишком поживних речовин на систему «мати-плід»» отримані результати свідчать про порушення структури і функції печінки, що найбільше виражено у матерів і одно-, двомісячних щурят. Результати досліджень цього розділу дисертації опубліковано у восьми наукових працях.

У п'ятому розділі «Характеристика морфофункціонального стану печінки при дії незбалансованого харчування з дефіцитом поживних речовин на систему «мати-плід»» наведено дані, які доводять, що при недостатньому харчовому раціоні відбувається порушення синтетичної та метаболічної функції печінки, внаслідок чого відбуваються зміни жирового, вуглеводного та

протеїнового обмінів, які найбільше виражені у двомісячних щурят. Результати досліджень цього розділу опубліковано у п'яти наукових працях.

У шостому розділі «Характеристика морфофункціонального стану печінки при дії хронічного стресу на систему «мати-плід»» подані дані, що свідчать про особливості структурно-функціональних і біохімічних порушень під впливом хронічного стресу у печінці та сироватці крові матерів-щурів та щурят різного віку, що найбільше виражено у новонароджених тварин та їх матерів. Результати досліджень цього розділу дисертації опубліковано в шести наукових працях.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка узагальнила результати дослідження, дала пояснення їх значимості в розвитку морфофункціональних порушень печінки, кваліфіковано і аргументовано дала їм оцінку з позначенням недоліків і переваг. Зміст та стиль викладення даного розділу свідчать про вміння автора аналізувати результати наукових досліджень, а також демонструють достатню ерудицію дисертанта.

Дисертацію завершують 7 висновків, що логічно витікають із наведеного матеріалу і повністю відповідають меті і завданням дослідження.

Перелік використаної літератури складений грамотно, згідно вимогам бібліографічного опису ДАК України.

#### **8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць (з них 12 одноосібно), зокрема 6 статей у наукових фахових виданнях (4- без співавторів, 2 – у зарубіжних виданнях, які індексуються міжнародними наукометричними базами Scopus, Index Copernicus), 12 тез у матеріалах науково-практичних форумів різного рівня.

#### **9. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації.**

Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України і містить усі основні положення дисертації.

## 10. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження.

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, слід відзначити деякі недоліки.

1. Бажано було б обґрунтувати вибір моделі хронічного стресу, який моделювали шляхом 6-денної іммобілізації в різний час доби та на різні часові проміжки. Відомо, що тривала щоденна іммобілізація викликає у щурів виразкове ураження шлунка, яке може обтяжувати перебіг основного патологічного процесу. Існують більш адекватні моделі стресогенного впливу, зокрема хронічний м'який стрес, викликаний впливом різних мінливих чинників навколишнього середовища, які характеризуються невеликою силою, проте діють протягом тривалого часу. Крім того, не є зрозумілим вибір тривалості іммобілізації впродовж тижня, а саме: чому, наприклад, у понеділок це 12 годин, у вівторок лише 2 години, у середу і п'ятницю – 6 годин, а у четвер 4 години?

2. Не досить зрозуміло навіщо в окрему главу (розділ 3) винесені дослідження морфофункціонального стану печінки у вагітних щурів та їхнього потомства групи контролю, тому що усі дані потім повторюються в главах 4-6 при порівнянні отриманих результатів групи контролю і дослідних груп.

3. У діаграмах на рисунках 1, А, Б, В у розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» відсутні позначки достовірності отриманих результатів.

4. Бажано було б надати практичні рекомендації, це підвищило б практичну значущість роботи.

5. У тексті дисертації зустрічаються окремі технічні помилки та невдалі вислови.

Виявлені недоліки носять рекомендаційний характер і не зменшують актуальності, наукової новизни, теоретичної і практичної цінності роботи. Вони є не принциповими.

При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:



1. Як Ви можете пояснити значне підвищення у сироватці крові щурів-матерів та їх потомків на тлі незбалансованого харчування з надлишком поживних речовин активності органоспецифічного «печінкового» ферменту сорбітолдегідрогенази та зменшення активності АлАТ і АсАТ? Який механізм підвищення активності АлАТ і АсАТ при нормальній активності сорбітолдегідрогенази у щурів матерів при дії хронічного стресу?

2. В якій з експериментальних груп спостерігалась найбільш виражена експресія iNOS в клітинах Купфера та гепатоцитах? Яка спостерігалась кореляція між вираженістю експресії iNOS та ступенем ушкодження тканини печінки?

3. На підставі отриманих морфофункціональних змін у печінці під впливом екзогенних шкідливих факторів які шляхи фармакологічної корекції Ви можете рекомендувати? Як Ви вважаєте, чи можливо використання селективних інгібіторів iNOS як коректорів структурно-функціональних змін у печінці щурів-матерів та їхнього потомства?

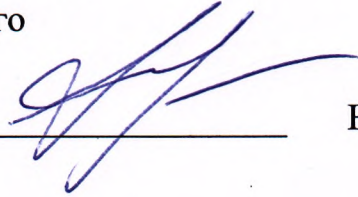
#### **11. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

На підставі вищевикладеного можна дійти висновку, що дисертаційна робота Кузнецової Мілени Олександрівни «Механізми впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на морфофункціональний стан печінки вагітних щурів та їх потомства» є самостійним, закінченим 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, глибиною аналізу, новизною отриманих даних, обґрунтованістю і достовірністю висновків і положень відповідає пункту 11 Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів» (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), щодо кандидатських дисертацій, а її

автор заслугоує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент:**

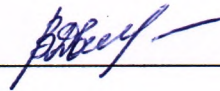
завідувачка кафедрою  
нормальної та патологічної фізіології  
Національного фармацевтичного  
університету МОЗ України  
д. мед. н., професор



Н.М. Кононенко

Підпис Н.М. Кононенко, **ЗАСВІДЧУЮ:**

Провідний фахівець з питань кадрової роботи  
Національного фармацевтичного  
університету МОЗ України



В.І. Дверницька