

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Сича Володимира Олександровича на тему: «Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізації 14.03.04 — патологічна фізіологія

1. Актуальність теми дисертації

Актуальність роботи обумовлюється тим, що запалення як типовий патологічний процес лежить в основі переважної більшості хвороб. Тахікініни, як група нейромедіаторів білкової природи, що синтезуються майже у всіх відділах нервової системи, також у тканинах мезенхімального походження і відіграють важливу роль у процесах запалення.

Ключову роль у реалізації та регуляції запалення відіграють медіатори (модулятори) запалення — вони ініціюють, змінюють характер та інтенсивність запальної реакції на подразник, реалізують різні типи реакцій гіперчутливості тощо.

Субстанція Р є основним тахікініном, що бере участь у реалізації процесів запалення, сприяючи екстравазації плазми, лейкоцитарній інфільтрації, ангіогенезу та генералізації запалення тощо.

Відомі дослідження, що демонструють позитивний ефект блокаторів субстанції Р для лікування запального процесу за різних патологічних станів — синдрому подразненого кишківника, хронічного болю, гіперрекативності бронхів, хронічного свербіжжю, атопічного дерматиту, покращення симптомів ВІЛ інфекції, неопластичних захворювань тощо.

Таким чином, дисертаційна робота Сича В.О. є актуальною і перспективною.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів

Дисертаційне дослідження виконано у рамках НДР кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна на теми: «Патогенез ушкоджуючої дії на організм негативних екзогенних факторів у сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0115U000991) 2015–2017 рр., «Роль медіаторних механізмів в патогенезі хронізації запалення та обґрунтування принципів його профілактики» (номер державної реєстрації 01180000952) 2018–2020 рр., в яких здобувач був виконавцем та його власне дослідження стало фрагментом відповідних науково-дослідних робіт.

Дослідження виконано на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних патофізіологічних, патоморфологічних, гематологічних, імуноферментних і статистичних методів дослідження.

Експериментальне дослідження проведено на 132 щурах-самцях масою тіла 180–200 г. Всі маніпуляції над тваринами здійснювали у відповідності до національних та міжнародних вимог до експериментів на тваринах.

Усе обладнання, прилади та устаткування, використані у дослідженні, пройшли належний метрологічний контроль. Проведення дослідження схвалено комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету.

На користь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертації, свідчить застосування автором адекватних та сучасних методів дослідження. Щодо усіх досліджень використовувалися сучасні методики достатньої точності та відтворюваності.

Достовірність наведених у роботі наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджується використанням належної інформаційної бази за темою дисертаційного дослідження, обсягом власних досліджень та вдало застосованим відповідним методологічним апаратом.

Слід особливо відзначити адекватний меті дослідження методологічний підхід, високий методичний рівень дослідження, використання сучасних засобів та високо інформативних методів дослідження, що дозволяє скласти розгорнуте уявлення про роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні. Аналіз отриманих здобувачем фактів ґрунтується на ретельному статистичному опрацюванні даних. Статистичні методи, використані у дослідженні, адекватні меті та завданням дисертаційної роботи.

У цілому методологічний підхід є коректним та дозволив автору сформулювати висновки, які ґрунтуються на матеріалах власних досліджень, достатньо аргументовані і доведені.

3. Характеристика змісту роботи

Дисертація є завершеною науковою працею, має класичну структуру, яка відповідає існуючим вимогам. Робота складається із анотацій, вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалу і методів дослідження, розділу власних досліджень, який складається з двох підрозділів, розділу «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», а також висновків, переліку використаних джерел і додатків. Роботу ілюстровано 13 таблицями та 40 рисунками.

Подання результатів дослідження за розділами є логічним і відповідає етапам та поставленим завданням.

Анотації українською та англійською мовами оформлено відповідно до загальноприйнятих вимог, наведено список опублікованих праць за темою дисертації.

У вступі розкрито актуальність теми дисертаційної роботи, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, представлено її мету та завдання, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, викладено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, висвітлено особистий внесок автора у виконання роботи, наведено інформацію про їх апробацію та

впровадження, дані про кількість публікацій за темою роботи, обсяг і структура дисертації.

Перший розділ дисертації (огляд літератури) викладено автором на основі аналізу наукових джерел. В ньому узагальнено міжнародний та вітчизняний досвід щодо ролі тахікінінів у патогенезі запалення, виявлено не розв'язані питання щодо впровадження найбільш оптимальних шляхів дослідження у цьому напрямку. У ході проведеного аналізу було визначено сучасний стан проблеми, виявлено питання, які потребують дослідження. Цей розділ завершується аналізом недостатньо досліджених питань і обґрунтовує необхідність їх подальшого вивчення.

У розділі 2 («Матеріали і методи досліджень») викладено повно. Детально та методично описано дизайн дослідження, модель запалення, методики дослідження клітинно-тканинних реакцій та клітинного складу вогнища запалення, кістковомозкового кровотворення, лейкоцитарної реакції периферичної крові, концентрацій фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну β , С-реактивного білка у крові. Застосування цих методів дозволило автору визначити та розрахувати показники, необхідні для обґрунтування основних положень дисертації. Слід відзначити сучасний вибір методів комплексного дослідження, а також методологічно коректний підхід до статистичного аналізу отриманих результатів. Усі методи підпорядковано розв'язанню сформульованої проблеми, меті та поставленим завданням і орієнтовано на предмет та об'єкт дослідження.

У розділі 3 («Результати власних досліджень») представлено власні дані — реакції системи крові за природнього перебігу карагієнового вторинно хронічного запалення та на тлі блокади субстанції Р. Розділ ретельно структуровано, окремі підpunkти присвячено клітинно-тканинним реакціям вогнища запалення, його клітинному складу (у центрі та на периферії), кістковомозковому кровотворенню, лейкоцитарній реакції периферичної крові, концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну β у крові, концентрації С-реактивного білка у крові. Автор у цьому розділі детально описав реакції

системи крові.

У розділі 4 («Аналіз та узагальнення отриманих результатів») автор проводить порівняльний аналіз досліджуваних показників між собою за природнього перебігу запалення та на тлі блокади субстанції Р, вдало зіставляючи результати власних досліджень із даними інших авторів, а також узагальнюючи та підкреслюючи перспективні напрямки подальших наукових досліджень.

Висновки логічно витікають з власних результатів і повністю відповідають завданням дослідження.

Для викладення літературного огляду використано актуальні джерела літератури, які відображені у бібліографічному списку. Список використаної літератури складений відповідно до чинного стандарту.

4. Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлено, що на тлі введення блокатора субстанції Р — апрепітанту прискорюються процеси проліферації і організації сполучної тканини. Вміст нейтрофілів у вогнищі зменшується на 2-гу добу в порівнянні з природнім перебігом запалення, де кількість нейтрофілів достатньо була виражена ще на 7-му добу. Кількість клітин фібробластичного ряду, лімфоцитів, макрофагів, на тлі блокади субстанції Р збільшується раніше — на 5-ту добу, в порівнянні з природнім перебігом запалення (за якого це збільшення відбувається на 7-му добу). Поява гранульом на тлі блокади субстанції Р відмічається на 10-ту добу, в порівнянні з природнім перебігом запалення — на 21-шу добу.

Вперше показано, що на тлі блокади субстанції Р в клітинному складі вогнища запалення на 2-гу добу збільшується кількість лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів, клітин фібробластичного ряду у порівнянні з природнім перебігом запалення (за якого це відбувається на 3-тю — 5-ту доби). Це свідчить про розвиток фази проліферації, що сприяє зменшенню хронізації запалення.

Встановлено, що в кістковому мозку в динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з природнім перебігом запалення достовірно збільшується кількість клітин мієлокаріоцитів на 7-му добу (в 1,35 разів), бластних клітин (в 1,17 разів), зрілих нейтрофілів на 5-ту добу (в 1,39 разів), а також лімфоцитів на 6-ту годину (в 1,1 разів), що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу на тлі блокади субстанції Р.

Встановлено, що концентрація в периферичній крові фактора некрозу пухлин альфа в динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р зменшується в початкові терміни запалення на 2-гу — 5-ту доби в порівнянні з 7-ою добою за природнього перебігу запалення.

Показано, що концентрація в периферичній крові інтерлейкіну-6 в динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р нижче на протязі всього дослідження, що свідчить про зменшення інтенсивності хронічного запалення.

Також показано, що концентрація в периферичній крові С-реактивного білка в динаміці вторинно хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р нижче до 10-ї доби, що свідчить про зменшення інтенсивності хронічного запалення.

5. Практичне значення роботи

Дисертаційна робота належить до фундаментальних досліджень. Одержані дані про роль тахікінінів у патогенезі запалення розширюють і поглиблюють існуючі уявлення про механізми даного процесу, що є важливим для розвитку загальної патології запалення.

Розв'язання поставлених завдань дослідження надало змогу поглибити уявлення про значення субстанції Р в реакціях системи крові при запаленні, що є підґрунтям для з'ясування медіаторних механізмів хронізації запалення.

Матеріали дисертаційної роботи широко впроваджено в науково-педагогічний процес вищих навчальних закладів (кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету

імені М. І. Пирогова, кафедрою загальної та клінічної патофізіології ім. В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії, кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету, кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету), що підтверджено відповідними актами впровадження.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з них 5 статей у закордонних журналах, рекомендованих для публікації результатів дисертаційних досліджень (згідно п. 11 Постанови Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167 про порядок проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії), 1 тези — у матеріалах наукового форуму. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертації апробовано на міжнародній науковій конференції.

7. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації

Суттєвих недоліків у дисертаційній роботі не виявлено.

Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі зауваження:

1. Бажано було б скоротити огляд літератури.
2. Доцільним було б надати у розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» узагальнену схему впливу блокади субстанції Р на патогенез запалення.
3. Присутні поодинокі орфографічні помилки та стилістичні відхилення.

Ці недоліки і зауваження не стосуються суті змісту, жодним чином не зменшують загальну високу позитивну оцінку дисертаційної роботи.

У порядку дискусії хотілося б дізнатися точку зору автора щодо таких питань.

1. Яка особливість клітинно-тканинної динаміки на тлі блокади субстанції Р?

2. Чим обумовлений Ваш вибір саме інтерлейкіну 6 і фактора некрозу пухлин α у даному дослідженні?

3. Чим, на Вашу думку, може бути обумовлений вплив субстанції Р на реакції системи крові при запаленні, виходячи з результатів Вашого дослідження?

8. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Сича Володимира Олександровича на тему: «Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме — з'ясовано роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні. На моделі вторинного хронічного запалення шляхом дослідження клітинних реакцій і тканинних змін вогнища запалення, кістковомозкового кровотворення, лейкоцитарної реакції периферичної крові, концентрації фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 6, С-реактивного білка у крові за карагіненового вторинно хронічного запалення, зокрема, в умовах блокади субстанції Р з'ясовано, що інгібіція НК-1 рецепторів субстанції Р зменшує хронізацію запалення.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувач набув достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у

галузі дослідницької діяльності, оволодів методологією наукової та педагогічної діяльності, здійснив власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином, дисертаційна робота Сича Володимира Олександровича повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р. (зі змінами, внесеними Постановою Кабінету міністрів України від 21.10.2020 р.), щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент –

завідувач кафедри патофізіології

Полтавського державного медичного

університету МОЗ України

(реорганізованого шляхом приєднання

Української медичної

стоматологічної академії),

доктор медичних наук, професор



В.О. Костенко

Підпис засвідчує

Вчений секретар – доцент



В.Л. Філатова