

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, проректора з науково-педагогічної роботи, завідувача кафедри медико-біологічних дисциплін Одеського міжнародного медичного університету Савицького Івана Володимировича на дисертацію аспіранта Сича Володимира Олександровича на тему: «Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізацією «Патологічна фізіологія»

1. Актуальність теми дисертації

Запалення як типовий патологічний процес, який лежить в основі переважної більшості захворювань, завжди було і залишається однією з найгостріших проблем медицини.

Актуальність роботи зумовлена значною поширеністю запалення, яке є ключовою ланкою розвитку великої кількості хвороб — серцево-судинної, респіраторної, онкологічної, ендокринної, алергічної природи.

Недостатньо з'ясованою залишається роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні, у механізмах хронізації запалення, а також механізмах, що забезпечують перехід гострого запального процесу у хронічний.

Критерієм перебігу запалення, ефективності протизапальних засобів є клітино-тканинна динаміка вогнища запалення і взаємопов'язані з нею зміни у реакціях системи крові. Вивчення перебігу запалення за умов блокади або стимуляції субстанції Р є підґрунтям для з'ясування механізмів запалення.

Наведенні данні та міркування дають нам підставу стверджувати, що дисертаційне дослідження Сича В.О., є актуальним, сучасним та практично важливим науковим дослідженням.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету 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. Здобувач є співвиконавцем вказаних робіт.

Дисертаційна робота є результатом комплексного експериментального дослідження, виконаного на належному методичному рівні. На користь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовано у дисертації, свідчить застосування автором адекватних та сучасних методів дослідження: патофізіологічних, гематологічних, гістологічних, імуноферментних. Математико-статистичні методи дослідження дозволили визначити вірогідність отриманих даних.

Експерименти виконано на 132 щурах-самцях масою тіла 180-200г. При роботі з тваринами дотримувалися вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006), Етичного кодексу науковця України.

Усі завдання автором виконано повністю. Основні висновки роботи, що сформульовано автором дисертації, викладено на підставі результатів власних досліджень.

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.

Статистичне опрацювання проведено з використанням статистичних модулів програми Statsoft Statistica шляхом кількісного та якісного аналізу, з розрахунком абсолютних та відносних центральних величин і їх коливань, визначенням статистичної значущості відмінностей тощо.

Роботу виконано із застосуванням приладів, які пройшли метрологічний контроль. Методики дослідження, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Матеріали, використані в дисертації, повністю відповідають вимогам до первинної документації.

Наукові положення і висновки дисертації логічно випливають з результатів досліджень, достатньо аргументовані, відповідають поставленим завданням. Мають наукову новизну.

3. Характеристика змісту роботи

Рукопис дисертації побудовано традиційно.

Дисертація складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал і методи дослідження», розділу власних досліджень (який складається з двох підрозділів), аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, а також переліку використаних джерел і додатків.

У вступі розкрито актуальність теми дисертаційної роботи, представлено її мету та завдання, визначено наукову базу дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, викладено наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, наведено інформацію про їх апробацію та впровадження, висвітлено особистий внесок автора у виконання роботи, наведено дані про кількість публікацій за темою роботи.

У розділі «Огляд літератури» проведено детальну оцінку сучасного стану проблеми з відображенням недостатньо досліджених питань і обґрунтовано необхідність подальшого вивчення їх. Розділ «Огляд літератури» складається з 2 підрозділів, у яких висвітлено значення

тахікінінів у патогенезі запалення та роль системи крові і субстанції Р у механізмах хронізації запалення. Здобувач достатньо глибоко проаналізував дані з окремих проблемних питань механізмів запалення й ролі тахікінінів у ньому та показав свою наукову ерудицію і вміння критично оцінити суперечливі факти. Інформацію, яку викладено в цьому розділі, представлено грамотно, що свідчить про добре володіння автора літературним матеріалом, вміння аналізувати наукові дані та висвітлювати невирішені питання.

У другому розділі («Матеріал і методи дослідження») для досягнення мети та вирішення наукових завдань проведено експеримент на щурах, методично вірно вибрано сучасні, високооб'єктивні методи дослідження, як спеціальні, так і загальноприйняті. У розділі «Матеріали і методи дослідження» стисло описані методи лабораторних досліджень, а також статистичне опрацювання цифрових даних.

Розділ 3 містить опис результатів власних досліджень — за природнього перебігу карагіненового вторинно хронічного запалення і на тлі блокади субстанції Р — у зіставленні з контролем та попереднім терміном моделювання запалення. Клітинно-тканинні реакції вогнища запалення описано за допомогою мікроскопічного дослідження зразків м'язової тканини стегна щурів, добре наочно ілюстровано, дбайливо описано. Далі наведено динаміку змін клітинного складу центру та периферії вогнища запалення із ретельним описом усіх ключових клітинних популяцій (нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів, плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів, фібробластів). Кістковомозкове кровотворення охарактеризовано за даними мієлограми (з наведенням і зіставленням вмісту в кістковому мозку мієлокаріоцитів, мегакаріоцитів, бластних клітин, нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів, клітин еритроцитарного паростка). Лейкоцитарна реакція периферичної крові також деталізовано (з характеристикою вмісту в периферичній крові загальної кількості лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів). Насамкінець

охарактеризовано динаміку концентрацій у сироватці крові фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну β та С-реактивного білка крові.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» виконано в повній мірі із обговоренням даних фундаментальних та сучасних робіт інших авторів, в основному закордонних, співставляючи із показниками дисертаційного дослідження.

Висновки є обґрунтованими, відображають суть дослідження, повністю відповідають завданням дослідження і розкривають досягнення мети.

4. Наукова новизна одержаних результатів

Уперше з'ясовано, що у вогнищі запалення на тлі блокади субстанції Р прискорюються процеси проліферації та організації сполучної тканини. Показує, що кількість нейтрофілів зменшується уже на 2-гу добу (у той час як за природнього перебігу запалення вона залишалася підвищеною до 7-ої доби). Кількість лімфоцитів, макрофагів, фібробластичного ряду на тлі блокади субстанції Р збільшується також — на 5-ту добу (а за природнього перебігу запалення — на 7-му добу). Гранульоми з'являються на тлі блокади субстанції Р — на 10-ту добу (а за природнього перебігу запалення — на 21-шу добу).

Встановлено також, що у клітинному складі у вогнищі запалення на тлі блокади субстанції зростає абсолютна чисельність лімфо-, моно-, плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів та фібробластів уже на 2-гу добу, у той час як за природнього перебігу запалення — (на 3-тю, 5-ту доби). Також показано, що на тлі блокади субстанції Р проліферативні та організаційні зміни переважають на периферії вогнища, на відміну від природнього перебігу запалення.

За результатами оцінки кістковомозкового кровотворення в динаміці вторинно хронічного запалення, уперше виявлено зменшення інтенсивності запального процесу на тлі блокади субстанції Р за рахунок збільшення кількості лімфоцитів в початкові терміни запалення.

Показано, що в периферичній крові на тлі блокади субстанції Р зростає загальна кількість лейкоцитів — до 5-ої доби проти 10-ої доби за природнього вторинно-хронічного запалення, що свідчить про зменшення інтенсивності запалення.

Показано, що в сироватці периферичної крові вміст фактора некрозу пухлин α на тлі блокади субстанції Р знижується на 2-гу–5-ту доби в порівнянні з 7-ю добою за природнього перебігу запалення.

Встановлено, що концентрація в сироватці крові ІЛ-6, а також С-реактивного білку на тлі блокади субстанції Р зменшується уже в початкові терміни запалення, що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу.

5. Практичне значення роботи

Дисертаційна робота належить до фундаментальних досліджень. Показники, які отримані у експерименті, свідчать про суттєве значення тахікінінів у патогенезі запалення розширюють і поглиблюють існуючі уявлення про механізми даного процесу, що є важливим для з'ясування механізмів запалення і вдосконалення принципів і методів протизапальної терапії.

Розв'язання поставлених завдань дослідження надало змогу поглибити уявлення про значення субстанції Р в реакціях системи крові при запаленні.

Результати роботи впроваджено на кафедрі патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедрі загальної та клінічної патофізіології імені В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії, кафедрі фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету, кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедрі патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, кафедрі 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 дисертаційної роботи здобувачем опубліковано 5 статей у закордонних наукових фахових виданнях і 1 тези доповіді. Публікації повністю відображають зміст дисертації.

Оцінюючи загалом роботу позитивно, слід звернути увагу здобувача на деякі зауваження та запитання.

7. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації

Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки.

1. У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» доцільно було б більш детально обґрунтувати вибір блокатора субстанції Р — апрепітанта.

2. У списку умовних скорочень відсутні деякі скорочення.

3. Зустрічаються поодинокі не зовсім вдалі вирази, граматичні та стилістичні помилки.

У порядку дискусії хотілося би почути від автора пояснення на такі питання:

1. У чому полягає, на Вашу думку, механізм блокади субстанції Р у Вашому дослідженні?

2. Чи впливає динаміка концентрації С-реактивного білка у Вашому дослідженні на перебіг хронічного запалення на тлі блокади субстанції Р?

3. Чим обумовлені зміни в мієлограмі шурів на тлі блокади субстанції Р у порівнянні з природнім перебігом запалення?

8. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація Сича Володимира Олександровича на тему: «Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному науково-методичному рівні, яка містить розв'язання наукової задачі: з'ясування ролі тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні. На моделі вторинно хронічного запалення шляхом дослідження клітинно-тканинної динаміки та клітинного складу 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, на тлі блокади субстанції Р зменшується інтенсивність хронічного запалення.

За актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, повнотою викладу матеріалів в опублікованих наукових працях і робота відповідає вимогам, п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167, та сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40, а її автор Сич Володимир Олександрович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізацією 14.03.04 — патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
проректор з науково-педагогічної роботи,
завідуючий кафедрою медико-біологічних дисциплін
Одеського міжнародного медичного університету

І.В. Савицький

Підпис І.В. Савицького ЗАСВІДЧУЮ:
Вчений секретар Одеського міжнародного
медичного університету, кандидат медичних наук



Н.С. Бадюк