

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
Харківського національного
медичного університету,
д. мед. н., професор
Капустник В. А.

« _____ » 2021 р.



Витяг

з протоколу № 2

фахового семінару з попередньої експертизи дисертації щодо розгляду наукової новизни, теоретичного та практичного значення результатів дисертаційної роботи очного аспіранта кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Сича Володимира Олександровича на тему: «Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна фізіологія»

10 лютого 2021 р.

м. Харків

Голова фахового семінару: в.о. завідувача кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професорка Сорокіна І. В.

Секретарка фахового семінару: доцентка кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, кандидат медичних наук, доцентка Плітень О. М.

Присутні: завідувачка кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна, д. мед. н., професорка Ніколаєва О. В.; професор кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна, д. мед. н., професор Шевченко О. М.; професорка кафедри загальної та клінічної патофізіології

ім. Д. О. Альперна, д. мед. н., професорка Павлова О. О., професорка кафедри патологічної анатомії, д. мед. н., професорка Губіна-Вакулік Г. І., директор Навчально-наукового інституту з підготовки іноземних громадян, професор кафедри фізіології, д. мед. н., професор Маракушин Д. І., д. мед. н., доцентка Кихтенко О. В., к. мед. н., доцентка Наумова О. В., аспірантка Петрик Н. Д., аспірантка Зоренко Є.

Усього присутніх: 11 осіб.

Порядок денний: Апробація дисертаційної роботи очного аспіранта кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Сича Володимира Олександровича на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна фізіологія» на тему: «Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні».

Тему дисертації затверджено на засіданні вченої ради Харківського національного медичного університету 21.09.2017 року (протокол № 9).

Дисертацію виконано на базі Харківського національного медичного університету.

Науковий керівник: професор кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна, д. мед. н., професор Шевченко Олександр Миколайович.

Термін виконання: 01.09.2017–31.08.2021.

Рецензенти:

1. Доктор медичних наук, професорка, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету Губіна-Вакулік Г. І.;
2. Доктор медичних наук, професор, директор Навчально-наукового інституту з підготовки іноземних громадян, професор кафедри фізіології Харківського національного медичного університету Маракушин Д. І.

Із запитаннями до дисертанта та в обговоренні результатів роботи виступили: д. мед. н., професорка, професорка кафедри патологічної анатомії Губіна-Вакулік Г. І., д. мед. н., професор, директор Навчально-наукового

інституту з підготовки іноземних громадян, професор кафедри фізіології Маракушин Д. І., голова фахового семінару, в.о. завідувача кафедри патологічної анатомії, д. мед. н., професорка Сорокіна І. В., завідувачка кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна, д. мед. н., професорка Ніколаєва О. В.

На підставі доповіді Сича В. О., відповідей на запитання, виступів рецензентів та дискусії одностайно ухвалили такий

ВИСНОВОК:

Актуальність дисертаційного дослідження та його зв'язок з науковими планами Харківського національного медичного університету

Запалення – це типовий патологічний процес, який є основою більшості захворювань людини, актуальною проблемою медицини. Воно становить собою ряд послідовних міжклітинних взаємодій, які регулюються медіаторами – модуляторами запалення. Істотний інтерес викликає питання про роль тахікінів, а саме субстанція Р та нейрокініни, у патогенезі запалення, що й дотепер недостатньо вивчено. Серед усіх регуляторних пептидів, які беруть участь у формуванні нейрогенного запалення, особливий інтерес викликає субстанція Р та нейрокініни. Субстанція Р, крім нервової системи, де вона представлена в корі головного мозку, ретикулярній формації, чорній речовині, мозочку, гіпоталамусі, спинному мозку, знаходиться майже у всіх тканинах організму в складі чутливих нейронів, периферичних нервів, а також в апудоцитах.

Доведено присутність рецепторів субстанції Р на мастоцитах, полінуклеарах, макрофагах і кератоцитах. Встановлено, що нейропептидні рецептори були знайдені на клітинах кістковомозкового походження, лімфоцитах периферичної крові і моноцитах. Нейропептиди збільшують проникність судин, посилюють адгезію нейтрофілів до ендотелію венул, підвищують чутливість ноцицепторів, беруть участь у створенні запального болю.

Особливим критерієм наявності виду, перебігу запалення, ефективності

протизапальних засобів і відповідної терапії є клітинна динаміка вогнища запалення і взаємопов'язані з нею зміни у всій системі крові. Вивчення перебігу запалення за умов блокади або стимуляції субстанції Р та нейрокінінів може дати інтегративні відповіді на питання про роль та рецепторні механізми участі тахікінінів в патогенезі запалення.

Таким чином, нерозв'язаною проблемою нині є визначення ролі тахікінінів у реакціях системи крові в умовах запалення.

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

Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України (ХНМУ). Комплексні теми: «Патогенез ушкоджуючої дії на організм негативних екзогенних факторів у сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0115U000991, 2015–2017 рр.) та «Роль медіаторних механізмів в патогенезі хронізації запалення та обґрунтування принципів його профілактики» (номер державної реєстрації 01180000952, 2018–2020 рр.). Здобувач є співвиконавцем цієї теми.

Наукові положення, розроблені особисто здобувачем, та їх новизна

Здобувачем спільно з науковим керівником обґрунтовано актуальність дослідження, визначено мету та завдання. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, зареферовано літературу з теми дисертації, виконано експериментальну частину роботи, отримані та опрацьовані результати. Написані статті та тези за результатами дослідження. Автором написано всі розділи дисертації. Патоморфологічні дослідження проведено при консультативній допомозі к. мед. н., доц. Плітень О. М. на базі кафедри патологічної анатомії ХНМУ. Імуноферментний аналіз здійснено в науковій лабораторії кафедри біологічної хімії ХНМУ при консультативній допомозі к. біол. н., доц. Горбач Т. В.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше встановлено, що на тлі введення блокатору субстанції Р апрепітанту прискорюються процеси проліферації і організації вогнища

запалення. Нейтрофільні лейкоцити у запальній клітинній інфільтрації при природньому перебігу запалення на тлі блокади субстанції Р зменшуються на 2-гу добу, тоді як при природньому перебігу запалення запальна клітинна інфільтрація містить ще достатньо значну кількість нейтрофільних лейкоцитів до 7-ї доби. Разом з цим, відповідно в осередках запалення починає збільшуватись кількість клітин фібробластичного ряду та лімфомакрофагальних елементів. Процес колагенотворення при природньому перебігу запалення на тлі блокади субстанції Р відмічається на 5-ту добу, тим часом як при природньому перебігу запалення – на 7-му добу спостереження. Поява гранульом при природньому перебігу запалення на тлі блокади субстанції Р відмічається вже на 10-ту добу спостереження, а при природньому перебігу запалення – лише на 21-шу добу.

Встановлено, що з 3–5-ї доби клітинний склад інфільтрату характеризується переважанням лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, плазмоцитів, тканинних базофілів, клітин фібробластичного ряду, що характерно для розвитку фази проліферації. Найбільша концентрація цих елементів у цілому спостерігається в периферичних зонах як при природньому перебігу запалення, так і на тлі блокади субстанції Р, але переважання кількості цих клітин свідчить про превалювання процесів проліферації та організації в периферичних ділянках і в більшій мірі на тлі блокади субстанції Р.

Вперше показано, що кістковомозкове кровотворення за карагіненового вторинно-хронічного запалення на фоні блокади субстанції Р полягає у ознаках менш виразної запальної реакції. На ранніх етапах встановлено меншу кількість нейтрофілів, спостерігається більш високий вміст клітинної популяції лімфоцитарного ростку кровотворення на ранніх термінах запалення до 5-ї доби, що свідчить про швидше завершення запальної реакції на тлі блокади субстанції Р.

Встановлено, що при запаленні на тлі блокади субстанції Р на 6-ту годину відбувається достовірне зменшення кількості лімфоцитів у 1,28 разів ($p < 0,05$), а також на 10-ту добу достовірне зменшення кількості паличко ядерних

нейтрофілів у 4 рази ($p < 0,05$) та кількості еозинофілів у 3 рази ($p < 0,05$), а також спостерігається достовірне збільшення кількості моноцитів на 28-му добу в 2 рази ($p < 0,01$) відповідно до природного перебігу запалення.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що в природніх умовах запалення субстанція Р стимулює лейкоцити крові, а також пролонгує запальну реакцію.

Виявлено меншу виразність цитокинової активації (ФНП- α , ІЛ-6) та концентрації С-реактивного білку у крові за блокади речовини Р; концентрації ФНП- α , ІЛ-6 у крові у разі блокади речовини Р змінюються, і статистично значущі відмінності виявляються у концентрації ІЛ-6 – через 10 днів ($p = 0,04$).

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, базується на глибокому вивченні автором джерел інформації, науково-інформаційного пошуку щодо даної проблеми, підтверджується методологічно правильною побудовою, достатньою кількістю лабораторних тварин в експерименті, застосуванням сучасних методів досліджень, усебічним статистичним аналізом одержаних результатів з використанням комп'ютерної техніки. Результати отримано на апаратурі, яка пройшла державний метрологічний контроль.

Робота переконливо обґрунтована, наукові положення, висновки та рекомендації достовірні, повністю випливають з фактичного матеріалу, мають теоретичне й практичне значення.

Наукове та практичне значення одержаних результатів

Розв'язання поставлених завдань надало змогу поглибити уявлення про роль тахікінінів у реакціях системи крові в умовах запалення. Дисертаційна робота належить до фундаментальних досліджень, одержані дані про роль тахікінінів у патогенезі запалення розширюють і поглиблюють існуючі уявлення про механізми запалення, що є важливим для розвитку загальної патології запалення і вдосконалення принципів і методів протизапальної

терапії.

Практична значимість полягає у тому, що було встановлено закономірності змін реакцій системи крові в динаміці вторинно хронічного запалення, що протікає на тлі блокади субстанції Р.

Це, безумовно, буде сприяти профілактиці та патогенетичній терапії хронічного запалення.

Використання результатів роботи

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії; кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; кафедри фізіології і патологічної фізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету; кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету; на кафедрі загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Апробація основних положень дисертації

Матеріали дисертації і її фрагменти були викладені та обговорені на XVI Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 28–29 березня 2019 р.; постерна доповідь), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМІ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О. (Галицькі читання II) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 29–30 жовтня 2020 р.; публікація тез).

Повнота викладу матеріалів дисертації в публікаціях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них 5 статей у провідних наукових профільних виданнях, рекомендованих для публікації матеріалів дисертаційних досліджень, а саме у закордонних періодичних наукових виданнях медичного напрямку (Норвегія, Чехія, Польща), індексованих міжнародними наукометричними базами (*Index Copernicus, Google Scholar*), 1 тези доповіді у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи.

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on peripheral blood leukocytic reaction in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Vol. 9, No. 11. – P. 419–432. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.039> *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку)*

2. Shevchenko O. M. Dynamics of inflammatory mediators in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2020. – No. 52(1). – P. 35–39. DOI: 10.24412/3453-9875-2020-52-1-35-39 *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку)*

3. Shevchenko O. M. Tissue reactions of the inflammatory focus in carrageenan secondary-chronic inflammation on the background of the substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Scientific Discussion. – 2020. – Vol. 1, No. 50. – P. 5–13. *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку)*

4. Shevchenko O. M. Substance P blockade effects on bone marrow hematopoiesis in secondary chronic inflammation / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol. 10, No. 2. – P. 353–367. – DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.02.040> *(Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку)*

5. Shevchenko O. M. Dynamics of C-reactive protein in conditions of substance P block / O. M. Shevchenko, V. O. Sych // Journal of Education, Health and Sport. – 2020. – Vol. 10, No. 10. – P. 245–251. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.023> (Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Шевченко О. М. Кістковомозкове кровотворення за вторинно-хронічного запалення на фоні блокади субстанції Р / О. М. Шевченко, В. О. Сич // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої ювілейним датам засновників кафедри патофізіології ТДМУ 110-річчю проф. Бергера Е. Н. і 90-річчю проф. Маркової О. О. (Галицькі читання II), 29–30 жовтня 2020 р., м. Тернопіль. – Тернопіль : ТНМУ імені І. Я. Горбачевського, 2020. – С. 112–113. (Здобувачем особисто виконано набір матеріалу, аналіз та підготовка статті до друку)

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження.

Наукове дослідження очного аспіранта Сича В. О. на тему: «Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні», комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі.

До початку проведення дослідження анотацію дисертаційної роботи було заслухано на засіданні комісії з питань етики і біоетики.

Експериментальна дисертаційна робота була позитивно оцінена комісією. В дисертаційній роботі використані методи: патофізіологічні, гістологічні, гістохімічні, гематологічні, імуноферментні, статистичні.

Сич В. О. у своїй діяльності гідно виконував свої обов'язки та діяв гуманно по відношенню до лабораторних тварин.

Мета та завдання дисертації є науково обґрунтованими, використані методи дослідження є безпечними.

Ухвалили: Етична комісія не заперечує проти подання до офіційного захисту дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) очного аспіранта кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Сича В. О. на тему: «Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні», та вважає, що описані в дисертаційній роботі методи дослідження використовувалися відповідно до національних «Загальних етичних принципів досліджень на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджені з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986 р.), а також Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.), статутом Української асоціації з біоетики та норм GLP (1992 р.). Використовували мінімально допустиму для статистичної обробки та отримання достовірних результатів загальноприйнятую кількість тварин (по 6 на групу), а також мінімально достатню для досягнення мети і розв'язання завдань дослідження кількість експериментальних груп (протокол № 7 засідання комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 15.12.2020 року).

Оцінка мови та стилю дисертації

Дисертацію викладено українською мовою, написано грамотно, професійно, її зміст легко сприймається. Матеріал викладено послідовно, логічно, висновки відповідають меті та завданням роботи, що свідчить про кваліфіковану фахову підготовку автора.

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту

Дисертація присвячена обґрунтуванню ролі тахікінінів в реакціях системи крові при запаленні. Дисертаційне дослідження за даною тематикою відповідає пунктам наукових досліджень: 2.1. «Виявлення й дослідження етіологічних факторів, які призводять до порушень діяльності органів і систем організмів людини та тварин»; 2.2. «Вчення про хворобу, вивчення механізмів

виникнення, розвитку типових патологічних процесів на різних рівнях організації живих систем (загальна патологічна фізіологія) та розкриття зрушень, які виникають при захворюваннях окремих органів і систем (спеціальна патологічна фізіологія)); 2.4. «Моделювання патологічних станів, процесів і хвороб з метою вивчення загальних і спеціальних закономірностей порушень і відновлення діяльності органів і функціональних систем організму, а також експериментальної терапії цих порушень» паспорта спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія і, відповідно, спеціалізації «Патологічна фізіологія» спеціальності 222 «Медицина».

Рекомендація дисертації до захисту

Дисертація очного аспіранта кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна Харківського національного медичного університету Сича В. О. на тему: «Роль тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна фізіологія», є закінченою науковою роботою, у якій розв'язано актуальне завдання сучасної медицини, а саме – з'ясування ролі тахікінінів у реакціях системи крові при запаленні.

У роботі на моделі вторинного хронічного запалення показано, що, за даними основного параметра запалення – реакцій системи крові, застосування інгібітора субстанції Р апрепітанта зменшує інтенсивність хронічного запалення.

За своїм обсягом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Сича Володимира Олександровича відповідає вимогам пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ № 167 від 06.03.2019 р. та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а здобувач заслуговує на

присудження йому наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна фізіологія».

Результати голосування: за – 11 голосів, проти – 0, утрималися – 0.

Голова фахового семінару:

д. мед. н., професорка



І. В. Сорокіна

Рецензенти:

д. мед. н., професорка



Г. І. Губіна-Вакулік

д. мед. н., професор



Д. І. Маракушин