

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету МОЗ України Кононенко Надії Миколаївни на дисертаційну роботу аспіранта кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України Акімова Олега Євгеновича «Механізми метаболічних порушень слизової оболонки шлунка щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх корекція ентеросорбентами» представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 44.601.005 Української медичної стоматологічної академії, що утворена наказом МОН України від 28.05.20 р №710 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Актуальність теми дисертації. З розвитком сільського господарства зростає кількість мінеральних добрив, що застосовуються для забезпечення високої врожайності ґрунтів. З 1991 року на території Європи діє «Nitrates Directive», яка забезпечує контроль за вмістом нітратів в питній воді. За даними європейських дослідників в більшості країн Європи в джерелах централізованого водопостачання з 1992 по 2012 вміст нітратів знижується, проте спостерігається підвищений вміст нітратів в приватних колодязях. Контроль за вмістом нітратів в питній воді покладался на Санітарну службу України, яка була ліквідована 29 березня 2017 року.

Більшість дослідників пов'язують негативний вплив нітратів на організм із прогресуючою метгемоглобінемією, що особливо небезпечна для немовлят. Проте нітрати здатні відновлюватись в організмі людини та ссавців до монооксиду азоту (NO), змінюючи фізіологічну ауторегуляцію його продукції. За рахунок впливу на продукцію NO вплив нітратів є досить суперечливим, дозо- та органозалежним.

Ще одним небезпечним екологічним забруднювачем, здатним змінювати продукцію оксиду азоту є фториди. Надмірне надходження фторидів до організму людини може спостерігатись на територіях Бучацького водоносного горизонту. Таким чином на території Полтавської області виникають умови за яких можливе одночасне надходження до організму великої кількості нітратів (за рахунок розвинутого агропромислового комплексу) та фторидів (Бучацький водоносний горизонт). Першими органами, які зазнають негативного впливу нітратів та фторидів, за умов їх аліментарного надходження, є органи шлунково-кишкового тракту. Потребують вивчення питання поєднаного впливу нітратів та фторидів на продукцію оксиду азоту, розвиток оксидативного стресу та метаболізм сполучнотканинних елементів у слизовій оболонці шлунка.

Представлена дисертаційна робота присвячена саме вирішенню цих питань, що обумовлює її актуальність та практичну значимість.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України: «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу», 2015–2019 рр. (№ державної реєстрації 0114U004941). Дисертант був відповідальним виконавцем.

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

Дисертаційна робота представляє собою завершена наукове дослідження, в якому міститься цілісний підхід до вирішення складного завдання по встановленню впливу поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації на продукцію оксиду азоту, розвиток оксидативного стресу та зміни в метаболізмі сполучнотканинних елементів слизової оболонки шлунка щурів та впливу ентеросорбентів (нанодисперсного оксиду кремнію, карболайну та лігніну гідролізного) на продукцію оксиду азоту, розвиток оксидативного стресу та зміни в метаболізмі сполучнотканинних

елементів слизової оболонки шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації.

Методологічний підхід, що обрано при виконанні роботи, слід вважати правильним та оптимальним для розв'язування сформульованої мети і завдань дослідження. Дизайн дослідження та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати статистично значимі результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Все це складає підґрунтя достовірності положень, заключень, трактувань і висновків дисертаційного дослідження.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертаційна робота містить цілу низку положень, що складають наукову новизну.

Дисертантом з'ясовано вплив нітратів та фторидів при їх поєднанні на функціональний стан системи NO, було показано внесок NO-синтазного та нітрат-нітритредуктазного механізму продукції NO в розвиток дизрегуляторних порушень його синтезу в слизовій оболонці шлунка щурів.

Автором доведено, що поєднання надлишкового надходження нітратів та фторидів призводить до розвитку оксидативного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів та синергічність впливу нітратів та фторидів на функціонування антиоксидантної системи.

Дисертантом отримані дані які свідчать, що поєднана нітратно-фторидна інтоксикація призводить до посилення деградації сполучної тканини слизової оболонки шлунка щурів. Було з'ясовано зміни в концентрації різних фракцій глікозаміногліканів.

В дисертаційній роботі досліджено вплив ентеросорбентів (нанодисперсного оксиду кремнію, карболайну та лігніну гідролізного) на функціональний стан системи оксиду азоту, розвиток оксидативного стресу та метаболізм сполучнотканинних елементів в слизовій оболонці шлунка

щурів за умов поєднаної нітратно-фторидній інтоксикації.

5. Теоретичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи надають нові уявлення щодо патогенетичних особливостей впливу надлишкового надходження нітратів та фторидів на слизову оболонку шлунка щурів. Також встановлений вплив тривалого застосування ентеросорбентів на слизову оболонку шлунка щурів за умов хронічного надлишкового надходження нітратів та фторидів.

6. Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про патогенетичні особливості впливу нітратів та фторидів в умовах їх поєднання на слизову оболонку шлунка щурів. Отримані результати характеризують вплив поєднання двох екологічних забруднювачів (нітратів та фторидів) на функціональний стан системи оксиду азоту, продукцію активних форм кисню, антиоксидантний захист, інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів та ступінь деполімеризації біологічних полімерів сполучнотканинних елементів слизової оболонки шлунка щурів. За результатами дослідження доведена ефективність профілактики патогенного впливу поєднаного надлишкового надходження нітратів та фторидів ентеросорбентами (нанодисперсний оксид кремнію, карболайн, лігнін гідролізний).

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватись при викладанні патофізіології студентам вищих навчальних медичних закладів.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії, кафедрі патофізіології Національного фармацевтичного університету, кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету та на кафедрі патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

За темою дисертації опубліковано 31 наукову працю, із них 5 статей у фахових наукових виданнях України (1 у виданні, яке входить до наукометричної бази Scopus), 6 – у міжнародних виданнях (1 у виданні в країні Євросоюзу; 1 у виданні що входить до наукометричної бази Scopus та знаходиться на території Євросоюзу); 17 тез у збірниках наукових праць. Отримано 3 патенти України на корисну модель.

8. Структура та зміст дисертації. Дисертація Акімова О.Є. викладена державною мовою на 185 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 31 рисунками та 36 таблицями. Список літератури містить 367 джерел (41 кирилицею та 326 латиницею).

У вступі автором проведено обґрунтування актуальності теми, позначені мета і завдання, визначено об'єкт і предмет дослідження. Сформульовані теоретична і практична значимість отриманих результатів.

Розділ 1. Огляд літератури складається з 3 підрозділів, в яких висвітлено дані сучасної літератури по тим проблемам, що в подальшому будуть розроблятися автором. У першому підрозділі автор наводить дані щодо механізмів токсичного впливу іонів фтору на слизову оболонку шлунка. У другому підрозділі автор наводить дані щодо механізмів токсичного впливу нітрат-іонів на слизову оболонку шлунка. Третій підрозділ присвячений патогенетичному обґрунтуванню доцільності застосування ентеросорбентів для корекції патогенетичних змін в слизовій оболонці шлунка за умов надлишкового надходження нітратів або фторидів.

Розділ 2. У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант обґрунтовує принципи формування експериментальних груп щурів, розкриває дизайн дослідження, описує застосовані ним патофізіологічні, біохімічні методики та використане обладнання, а також статистичні методи оцінки достовірності отриманих результатів.

Розділ 3. Третій розділ розділений на 4 підрозділи. В першому підрозділі описується вплив хронічного надлишкового надходження нітрату натрію на метаболічні зміни в слизовій оболонці шлунка щурів. Другий підрозділ зосереджується на описі фторид-індукованих змін в слизовій оболонці шлунка щурів. Третій підрозділ присвячений впливу поєднання хронічного надлишкового надходження нітратів та фторидів на слизову оболонку шлунка щурів. В четвертому підрозділі проведено аналіз внеску окремих компонентів поєднаної інтоксикації в метаболічні зміни слизової оболонки шлунка щурів. Даний розділ написаний ґрунтовно, наукові положення, що формуються на підставі поглибленого аналізу, є переконливими. Суттєвих зауважень немає.

Розділ 4. В четвертому розділі наведені данні щодо впливу досліджуваних сорбентів (нанодисперсного оксиду кремнію, карболайну та лігніну гідролізного) на слизову оболонку шлунка щурів в умовах хронічної нітратно-фторидної інтоксикації. Даний розділ не поділений на підрозділи. В цьому розділі автором проведений порівняльний аналіз впливу сорбентів на функціонування циклу оксиду азоту, розвиток оксидативного стресу та метаболізм сполучнотканинних елементів в слизовій оболонці шлунка щурів за умов хронічної поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації.

Розділ 5. У п'ятому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантом представлено змістовий і глибокий аналіз отриманих результатів роботи порівнюючи їх із результатами інших дослідників, після чого автором висловлюється власна точка зору, завдяки чому і формується практична значущість отриманих результатів.

Висновки дисертації сформульовані конкретно, чітко та повністю

відповідають поставленим завданням та основному змісту одержаних результатів роботи. Список використаних літературних джерел містить достатню кількість вітчизняних та закордонних авторів.

9. Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

10. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданнями, в якому вірно обрані методологічні і методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

При рецензуванні дисертації виникли наступні зауваження:

1. Подекуди зустрічаються не досить вірні, з точки зору стилістичної побудови, фрази.

2. У розділі власних досліджень автор визначає внесок у продукцію супероксидного аніон-радикалу електронно-транспортного ланцюга мітохондрій та мікросом без виділення останніх із клітин за допомогою диференційного центрифугування. Доцільніше виділити описані органели та визначити продукцію супероксидного аніон-радикалу в них окремо для більш точного визначення їх внеску у розвиток оксидативного стресу.

3. У розділі власних досліджень дисертант визначає інтегральний показник системи антиоксидантного захисту (приріст ТБК-реактивів). Більш інформативні дані щодо впливу поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації та ентеросорбентів можна було отримати оцінивши активність ферментів глутатіонового циклу.

Але ці вищевказані зауваження не є принциповими та не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

Під час аналізу виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. В роботі Вами були встановлено, що нітрати та фториди мають протилежний вплив на активність НАДФН₂-оксидази фагоцитів. Як Ви можете це пояснити?

2. Ви встановили, що лігнін гідролізний збільшує активність нітритредуктаз в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації. На Вашу думку із чим це пов'язано?

3. Ви застосовували ентеросорбенти для корекції нітратно-фторидної інтоксикації в слизовій оболонці шлунка щурів протягом тривалого часу (30 діб). Чи є дані літератури щодо безпечності такого тривалого застосування обраних Вами ентеросорбентів?

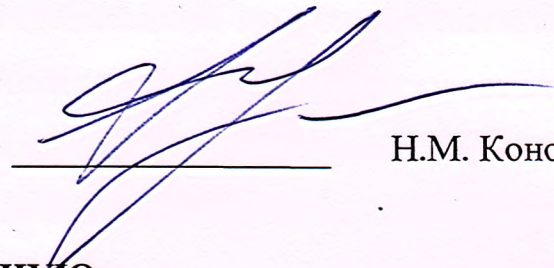
11. Висновок. Дисертація Акімова Олега Євгеновича є завершеною науковою працею, що містить наукові положення, нові науково обгрунтовані теоретичні та експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, вирішує важливу науково-практичну проблему медицини, а саме: містить нові дані щодо впливу поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації на слизову оболонку шлунка щурів та впливу нанодисперсного оксиду кремнію, карболайну та лігніну гідролізного на слизову оболонку шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувач набув достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі дослідницької діяльності, оволодів методологією наукової та педагогічної діяльності, провів власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином дисертаційна робота Акімова Олега Євгеновича «Механізми метаболічних порушень слизової оболонки шлунка щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх

корекція ентеросорбентами» повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

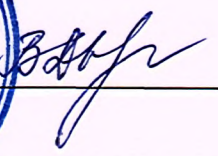
Завідувачка кафедрою
патологічної фізіології
Національного фармацевтичного
університету МОЗ України
д. мед. н., професор



Н.М. Кононенко

Підпис Н.М. Кононенко ЗАСВІДЧУЮ:

Провідний фахівець з питань кваліфікаційної роботи
Національного фармацевтичного
університету МОЗ України



В.І. Дверницька