

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України

БАГМУТ ІРИНИ ЮРІЇВНИ

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України

АКИМОВА 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».

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Високий рівень нітратного забруднення води та ґрунту спостерігається в Полтавській та житомирській областях України. У Полтавській області також спостерігається надмірний вміст іонів фтору в питній воді (особливо Машівський та Карлівський райони). Таким чином в Полтавській області створюються умови, за яких в організм можливе одночасне надмірне потрапляння двох екологічних забруднювачів (нітратів та фторидів). Першими органами, які зазнають впливу нітратів та фторидів, за умови їх аліментарного надходження до організму, є органи шлунково-кишкового тракту в цілому та шлунок зокрема.

Надмірне надходження фторидів до організму людини може змінити функціональний стан системи оксиду азоту, оскільки фториди є інгібіторами аргінази та здатні збільшувати активність індукцибельної ізоформи NO-синтази. Нітрати також здатні змінювати продукцію оксиду азоту за рахунок електрон-

залежної редукції нітратів до нітритів, а останніх до оксиду азоту. Редукція нітратів до NO може здійснюватися як за допомогою специфічних ферментів – нітратредуктаз, так і за допомогою інших (неспецифічних) відновлювачів – донорів електронів.

Оксид азоту, у фізіологічних концентраціях, має виражену судинорозширювальну дію, тому є потужним стимулятором регенераторних процесів в слизовій оболонці шлунка. При надмірній продукції оксиду азоту можливе утворення токсичного пероксинітриту та ушкодження ним слизової оболонки шлунка.

Враховуючи недостатність та суперечливість експериментальних досліджень з питання впливу поєднання нітратів та фторидів на слизову оболонку шлунка щурів, дисертаційна робота Акімова Олега Євгеновича «Механізми метаболічних порушень слизової оболонки шлунка щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх корекція ентеросорбентами» представляється, безсумнівно, актуальною і практично важливою.

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.

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ ТА ВИСНОВКІВ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Сформульовані в дисертації положення та висновки базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (90 щурів лінії Вістар

масою 185-240 г.) із застосуванням сучасних патофізіологічних та біохімічних методів дослідження.

Усі проведені дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Української медичної стоматологічної академії, не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі.

Достовірність отриманих результатів та висновків дисертаційної роботи засвідчується сучасними статистичними методами, проведеними з використанням програмного забезпечення.

НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Уперше встановлено, що підчас поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації спостерігається гіперпродукція оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів. Активність аргінази в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної інтоксикації зростає, що свідчить про посилення дизрегуляторних процесів у системі оксиду азоту.

Автором встановлено, що поєднана нітратно-фторидна інтоксикація призводить до розвитку оксидативно-нітрозативного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів, за рахунок збільшення продукції активних форм кисню та азоту, з одночасним зниженням активності антиоксидантних ферментів. Встановлена взаємодоповнююча пригнічуюча дія нітратів та фторидів, при їх поєднанні, на активність супероксиддисмутази та каталази.

Дисертантом отримані дані які свідчать, що поєднана нітратно-фторидна інтоксикація призводить до посилення деградації сполучної тканини слизової оболонки шлунка щурів за рахунок збільшення інтенсивності процесів колагенолізу та посиленого розпаду аморфної речовини сполучної тканини, яке супроводжується зростанням протизапальних фракцій глікозаміногліканів.

Вперше досліджено вплив нанодисперсного оксиду кремнію, карболайну та лігніну гідролізного на функціональний стан системи оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидній

інтоксикації. Встановлено, що застосування суспензії нанодисперсного оксиду кремнію є ефективнішим методом корекції надмірної продукції оксиду азоту у слизовій оболонці шлунка щурів при порівнянні із суспензіями лігніну гідролізного та карболайну.

Дисертантом доведено, що введення ентеросорбентів попереджає розвиток оксидативного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації за рахунок зменшення продукції активних форм кисню та відновленню активності антиоксидантних ферментів.

Виявлено, що використання ентеросорбентів в умовах поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації зменшує деградацію сполучної тканини слизової оболонки шлунка щурів.

Уперше доведено, що суспензії ентеросорбентів неоднаковою мірою усувають негативний вплив хронічної поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації на слизову оболонку шлунка щурів. Суспензія карболайну зменшує фторидні ефекти, а суспензія лігніну обмежує нітратні ефекти поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації в слизовій оболонці шлунка щурів. Суспензія нанодисперсного оксиду кремнію ефективно усуває нітратні та фторидні ефекти поєднаної інтоксикації.

ТЕОРЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати дисертаційної роботи надають нові уявлення щодо патогенетичних особливостей впливу надлишкового надходження нітратів та фторидів на слизову оболонку шлунка щурів.

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 поєданого надлишкового надходження нітратів та фторидів ентеросорбентами (нанодисперсний оксид кремнію, карболайн, лігнін гідролізний).

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ПРАКТИЦІ

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.

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.

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 дисертантом логічно і послідовно обґрунтована доцільність проведення дослідження, викладена мета та завдання, окреслені предмет та об'єкт дослідження. Сформульована наукова новизна і практичне значення отриманих даних, відображений особистий внесок дисертанта та наведена інформація щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

У першому розділі дисертант аналізує сучасні дані щодо розповсюдженості нітратного та фторидного забруднення ґрунтів та вод, механізмах їх патогенного впливу на слизову оболонку шлунка щурів. Наприкінці аналізу даних літератури дисертант визначає теоретичну можливість та безпечність застосування тривалої сорбційної терапії для профілактики ушкоджень нітратами та фторидами слизової оболонки шлунка щурів.

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

Третій розділ присвячений особливостям стану системи монооксиду азоту, продукції активних форм кисню, функціонуванню системи антиоксидантного захисту та метаболізму сполучнотканинних елементів слизової оболонки шлунка щурів за умов поєданого надходження нітрату та фториду натрію. В ньому автором наведені таблиці із даними про активності ферментів циклу оксиду азоту (NO-синтази, нітрат-нітритредуктази, аргінази), концентрацію та продукцію пероксинітриду; продукцію супероксидного аніон-радикалу, активність антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази); концентрацію продуктів перекисного

окиснення ліпідів (ТБК-реактанти, дієнові, трієнові та октадієнові кон'югати); концентрація метаболітів сполучнотканинних елементів (загальних вміст глікозаміногліканів (ГАГ), вміст окремих фракцій ГАГ та L-оксипроліну) в слизовій оболонці шлунка щурів. Продемонстровано, що у щурів із групи поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації розвивається оксидативно-нітрозативний стрес із деполімеризацією сполучнотканинних елементів слизової оболонки шлунка щурів, що обумовлено збільшеною продукцією оксиду азоту.

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. Встановлено, що всі досліджувані сорбенти знижують інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів в слизовій оболонці шлунка щурів. Показано, що суспензія нанодисперсного оксиду кремнію ефективніше за суспензії лігніну гідролізного та карболайну нормалізує змінені активності ферментів циклу оксиду азоту.

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.

На підставі отриманих результатів дисертаційної роботи дисертантом сформульовані сім висновків, які логічно витікають з аналізу та обговорення отриманих результатів та повністю відповідають положенням, що були сформульовані в меті та завданнях роботи.

Дисертаційна робота написана грамотно, лаконічно викладені матеріали досліджень, наукових положень та висновків. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та рисунками.

НЕДОЛІКИ ДИСЕРТАЦІЇ ЩОДО ЇЇ ЗМІСТУ І ОФОРМЛЕННЯ

За результатами аналізу дисертаційної роботи Акімова О.Є. слід

зазначити її важливість та значущість для сучасної патологічної фізіології. Між тим, визнаючи здобутки дисертаційного дослідження, є необхідним висловити і деякі зауваження, які не є принциповими та не знижують якість дисертаційної роботи.

1. У главах власних досліджень є посилання на результати дослідження та думки інших авторів, можливо краще б було перенести ці посилання до глави «Аналіз та обговорення отриманих результатів».

2. У главах власних досліджень продукція оксиду азоту від NO-синтази була визначена без урахування внеску ізоформ. Бажано було для більш повної картини змін в функціонуванні циклу оксиду азоту вивчити внесок ізоформ NO-синтази в гіперпродукцію оксиду азоту за умов поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації та її корекції досліджуваними ентеросорбентами.

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

1. В роботі Вами були встановлено, що активність супероксиддисмутази в умовах хронічної нітратної інтоксикації зростає, у той час, коли активність каталази знижується. Як Ви можете це пояснити?

2. Ви встановили різноспрямовані зміни в концентрації пероксинітриту лужних та лужноземельних металів за умов хронічної фторидної та хронічної нітратної інтоксикації. На Вашу думку із чим це пов'язано?

3. Вами було доведено, що суспензії нанодисперсного оксиду кремнію, карболайну та лігніну гідролізного різною мірою впливають на метаболізм слизової оболонки шлунка щурів. Чи пов'язано це із здатністю сорбентів хімічно взаємодіяти із нітратами та фторидами?

ВИСНОВОК

Розглянувши наукові публікації зараховані за темою дисертації, саму дисертаційну роботу Акімова Олега Євгеновича на тему «Механізми метаболічних порушень слизової оболонки шлунка щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх корекція ентеросорбентами» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю

222 «Медицина», вважаю, що робота є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, які надають нові уявлення про етіопатогенетичний вплив на слизову оболонку шлунка щурів надлишкового надходження нітратів та фторидів до організму.

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.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, 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.

Завідувач кафедру клінічної патологіології,

топографічної анатомії та оперативної хірургії

Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України

д.мед.н., професор

