

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу Срібної Валентини Олександрівни «Розлад оваріальної функції в умовах експериментального імунокомплексного ушкодження», подану до спеціалізованої Вченої ради Д26.198.01 при Інституті фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.03.04 — патологічна фізіологія

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи. Охорона здоров'я матері і дитини – пріоритетний напрямок державної медико-соціальної політики України.

У структурі безпліддя в Україні згідно ВООЗ (дані 2016 рік) жіночий чинник складає 76,7 %, чоловічий – 23,3%, в Німеччині, відповідно, близько 30% жіночий, 40% – чоловічий і поєднані – 30%.

Вікові групи пацієнток допоміжних репродуктивних технологій (2016): віком від **25 років і до сорока - 63,3 %**, а більше 40-а років – 36,7%.

Представлена робота – виконано в одному з найбільш актуальних напрямків сучасної фізіології, фактично на перетині фундаментальної фізіології та репродуктивної медицини.

Актуальність дисертаційної роботи і отриманих результатів полягає у тому, що проблема передчасної недостатності яєчників є однією з причин безпліддя, окрім цього значно змінює якість життя молодих жінок через формування порушень менструального циклу та вегето-судинних проявів.

В патогенезі багатьох захворювань органів жіночої репродуктивної системи, безпліддя, порушень вагітності та пологів ключову роль відіграють імунозапальні процеси.

Аналіз літератури свідчить, що механізми пошкодження оваріальної функції при системній імунній патології вивчені недостатньо. Приймаючи

до уваги складну сітку взаємопов'язаних процесів, що лежать в основі розвитку передчасної недостатності яєчників, в тому числі і імунного генезу, слід зазначити, що з терапевтичною метою потрібно впливати на широкий спектр мішеней, а це в свою чергу обумовлює необхідність детального вивчення клітинних і молекулярних механізмів розвитку оваріальної дисфункції на усіх рівнях.

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

Дисертація виконана згідно наукової програми відділу імунофізіології Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України: «Дослідження молекулярно-генетичних та імунопатологічних механізмів функціональних порушень жіночої репродуктивної системи та можливості їх корекції». Державний реєстраційний номер теми 0112U008233.

Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації, їх достовірність, повнота викладання в публікаціях. Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науковому і методичному рівні. Положення дисертації обґрунтовані та базуються на аналізі значної кількості відібраних літературних джерел і матеріалів власних досліджень. Методичні підходи відповідають вимогам і адекватні поставленим завданням. Статистичний аналіз отриманих результатів проведено на належному рівні. Сформульовані висновки базуються на отриманому авторкою матеріалі роботи і коректно представлені.

Результати дисертації відображено в 22 публікації: 8 статей у провідних вітчизняних і зарубіжних фахових наукових журналах рекомендованих ДАК України та 13 тез доповідей на міжнародних конференціях. Отримано деклараційний патент на корисну модель «Спосіб оцінки впливу наночастинок нульвалентного заліза на репродуктивну та

імунну системи в умовах експериментального імунокомплексного ушкодження у мишей» (№112982 від 10.01.2017, Бюл.№1). Зміст роботи повністю викладено в публікаціях автора і придано гласності на наукових вітчизняних і зарубіжних форумах.

Всі розділи автореферату охоплюють матеріали дисертаційної роботи, де автором чітко, послідовно у лаконічній формі викладені основні положення, висновки та одержані результати дослідження.

Загальна характеристика роботи. Структура та обсяг дисертації. Дисертація В.О.Срібної є завершеним фундаментальним дослідженням. Робота складається з анотації, вступу, розділу огляду літератури, розділу методи та матеріали, 4-х розділів власних досліджень, розділу аналізу і обговорення результатів, висновків, списку літературних джерел і додатка.

Дисертація написана державною мовою, якою автор володіє досконало. Технічне оформлення дисертації проведено за новими вимогами ДАК МОН України 2017 року - з нечисленними помилками, які не впливають на загальну оцінку роботи. Роботу викладено на 128 сторінках машинописного тексту та проілюстровано 31 рисунком та 12 таблицями.

Структура дисертації цілком узгоджується з її назвою, метою і завданнями дослідження. Зміст, результати роботи та застосовані методичні підходи відповідають паспорту спеціальності 14.03.04 — патологічна фізіологія. Дисертація чітко структурована, що в цілому сприяє цілісному сприйнятті і логічному розумінню окремих фрагментів роботи. Треба відмітити, що рисунки і таблиці мають чіткі, повні за змістом пояснення.

Огляд літератури (розділ 1), який охоплює 3 підрозділи, свідчить про глибоке розуміння автором досліджуваної проблеми і здатність об'єктивно оцінювати сучасний стан питання та критично його розглядати. У цьому розділі надано логічний та структурований аналіз

сучасних наукових публікацій із досліджуваної проблеми та детально описані існуючі відомості про передчасну недостатність яєчників на тлі аутоімунних процесів, розглянуто баланс активних форм кисню, антиоксидантних систем захисту клітин та рівні пошкодження ДНК.

В огляді літературних джерел наведені й дуже цікаві і змістовні дані щодо нітрозативного стресу і зсуву в метало-лігандному гомеостазі. Дисертант наголошує на тому, що механізми і ефекти взаємодії про- і антиоксидантних систем і оксиду азоту, можуть стати основою для розробки і використання методів, спрямованих на регуляцію цих взаємодій в організмі, що може виявитися ефективним способом попередження і лікування багатьох захворювань, пов'язаних зі зміною продукції NO і порушенням антиоксидантного статусу організму.

У розділі присвяченому методам дослідження описано підбір і формування дослідних груп, методи проведення експериментів *in vivo* та *in vitro*, опис використаних речовин, схема експерименту, всі експериментальні умови проведення дослідів і параметри їх оцінювання. Експериментальні дослідження проведені у відповідності до біоетичних і правових вимог щодо роботи з хребетними тваринами.

Результати роботи представлені у чотирьох розділах (3,4,5,6).

У розділі 3 представлено дані про пошкодження ДНК клітин органів імунної системи (тимуса та лімфатичних вузлів) та порушення оваріальної функції, що проявляється пригніченням мейотичного дозрівання ооцитів, посиленням загибелі клітин фолікулярного оточення ооцитів за умови шестикратної імунізації тварин бичачим сироватковим альбуміном (БСА) що, частково відображає розлад репродуктивної функції у жінки, а саме передчасну недостатність яєчників.

У розділі 4 розлого і достеменно представлено дані про те, що ведення антиоксиданта – етилметилгідроксіпіридин сукцината (ГС, препарат «Мексидол») в умовах експериментального імунокомплексного

ушкодження призводить до покращення параметрів мейотичного дозрівання ооцитів; у фолікулярному оточенні ооцитів при введенні антиоксиданта спостерігається зменшення клітинної загибелі і зменшення пошкодженням ДНК ядер клітин фолікулярного оточення ооцитів, тимуса і лімфовузлів.

У розділі 5 - дані про ефект введення експериментальної субстанції наночастинок нульвалентного заліза. Останні в умовах EIU чинять певний корегуючий ефект на розлад оваріальної функції та зменшують пошкодження в клітинах органів імунної системи. Є тут також і дані про введення субстрата NOS – (L-аргініна), блокатора iNOS (аміногуанідина) в умовах експериментального імунокомплексного ушкодження і дії наночастинок нульвалентного заліза.

Розділ 6 містить дані про відновлення *in vitro* мейотичного дозрівання ооцитів і розподіл одниткових розривів їх ДНК за умов впливу антиоксиданта (ресвератрол), блокатора ПАРП (4-гідроксиквіназоліна), субстрата NOS (L-аргініна), блокатора iNOS (аміногуанідин).

Аналіз та узагальнення результатів дослідження. В останньому 7 розділі дисертантка проводить співставлення одержаних експериментальних даних з результатами робіт інших авторів, з залученням до аргументації своїх тверджень, значної кількості літературних джерел, узагальнює отримані дані, обґрунтовує висновки роботи. Цей розділ має окреме теоретичне значення і підвищує цінність дисертаційної роботи. Відрадно відмітити, що представлені результати обговорення і узагальнення мають перспективу для подальших наукових планів і не завершуються вже виконаною авторкою роботою, що складає вагому перспективу.

Висновки – їх 6. Повністю відображають усі наукові положення дисертації і базуються на них, є науково обґрунтованими, логічно

впливають із одержаних результатів та повністю відповідають меті і завданням.

Новизна та ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків сформульованих у дисертації. Наукова новизна роботи полягає у вивченні особливостей розладу оваріальної функції імунного генезу та пошук нових підходів щодо її корекції

В результаті проведеного В.О. Срібною різнобічного дослідження, їй вдалося вперше показати, що однією із патогенетичних ланок розладу оваріальної функції є порушення репараційних процесів, що проявляються зростанням кількості одониткових розривів ДНК у ядрах клітин фолікулярного оточення ооцитів, тимусі, лімфовузлах.

Вперше експериментально встановлено, що застосування антиоксиданта та експериментальної субстанції нанозаліза в умовах експериментального імунокомплексного ушкодження чинять корегуючий ефект на параметри мейотичного дозрівання ооцитів, призводять до зменшення клітинної загибелі та ступеня пошкодження ДНК клітин фолікулярного оточення ооцитів, тимуса, лімфовузлів, що має безумовно цінне значення як для фундаментальної, так і для практичної медицини та дає підстави рекомендувати ці препарати для подальшого вивчення і використання у випадках системних імунних розладів і безплідді, а також при не результативних спробах екстракорпоральних запліднень. Також автором вперше показано, що в регуляції репарації одониткових розривів ДНК ооцитів задіяний такий чинник, як оксид азоту.

Отже, представлені результати мають беззаперечні ознаки наукової новизни. Особистий внесок здобувача є достатнім. Дисертація є завершеною науковою працею, її оформлення і зміст не викликає принципівих зауважень. При скрупульозному розгляді та аналізі дисертаційної роботи виникла необхідність зробити окремі зауваження та уточнити і поставити запитання до дисертантки.

Зауваження:

1. В другому розділі (Матеріали та методи дослідження) детально описані умови проведення досліджень (53-60 сторінка) можуть бути винесені в Додаток 2.

2. Звертає на себе увагу значна різниця в об'ємі представленого матеріалу розділу 3 (5 сторінок) і розділу 5 (21 сторінка), мабуть останній варта було б розділити.

3. І все-таки у висновках слід, на мою думку, уникати умовних скорочень.

Запитання:

1. Чи можливе і як швидко, на думку автора, застосування наночастинок нульвалентного заліза (НЧНЗ) і антиоксидантів в клініці на підставі результатів експериментальних досліджень? які протипоказання і ускладнення?

Ці запитання та зауваження не носять принципового характеру і не впливають на загальну високу оцінку рецензованої роботи і лише підкреслюють її теоретичне і практичне значення.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Срібної Валентини Олександрівни «Розлад оваріальної функції в умовах експериментального імунокомплексного ушкодження», подану до спеціалізованої Вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є завершеним науковим дослідженням, що присвячене вирішенню важливого наукового завдання: теоретичному та експериментальному обґрунтуванню механізмів розладу оваріальної функції при імунокомплексному ураженні організму та пошук протективних засобів впливу - застосування антиоксиданта «Мексидол» та експериментальної субстанції нанозаліза. Якість виконання експериментів, правильна статистична обробка, об'єктивний аналіз

одержаних результатів, співставлення зі сучасними літературними даними дозволяють високо оцінити дисертаційну роботу. Тема роботи, об'єкт та предмет дослідження, її зміст, а також основні положення та висновки відповідають паспорту спеціальності 14.03.04 — патологічна фізіологія. У дисертаційній роботі містяться раніше не захищені положення.

На підставі аналізу дисертації Срібної В.О., автореферату дисертації, публікацій дисертанта у фахових наукових виданнях можна зробити висновок, що за критеріями актуальності, новизни, науковим і практичним значеннями, обсягом і глибиною досліджень, аргументованістю висновків, повноти викладення результатів у наукових публікаціях, змістом та оформленням дисертаційна робота «Розлад оваріальної функції в умовах експериментального імунокомплексного ушкодження» є закінченим науковим дослідженням, яке відповідає всім вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 №567, а її автор, Срібна Валентина Олександрівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 — патологічна фізіологія.

завідувач лабораторії імунології

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і

гінекології» НАМН України,

д.м.н., професор

