

ВІДГУК

офіційного опонента – провідного наукового співробітника відділу клінічної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, д.м.н. Левашова М. І. на дисертаційну роботу **Мальченко Ольги Анатоліївни** на тему: "Патогенетичне обґрунтування підходів до корекції пошкоджень тканин кінцівки при експериментальному реперфузійному синдромі", представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Актуальність теми дисертації. Реперфузійний синдром, який часто зустрічається при інфаркті міокарда, оперативних втручаннях на серці та судинах, трансплантації органів і тканин, є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Він відноситься до найбільш поширених гострих патологічних станів, що трапляються при травматичних пошкодженнях кінцівок та порушенні периферійного кровообігу. Особливо чітко важкі наслідки реперфузійного синдрому проявляються в тих випадках, коли ішемії – реперфузії піддається м'язова тканина, що пов'язано з високою чутливістю м'язів до гіпоксії. Ключовою патогенетичною ланкою розвитку реперфузійного синдрому вважають зміни, що відбуваються в ішемізованих тканинах після відновлення кровообігу і наступного розвитку запалення і рабдоміолізу. Виникнення у подальшому системних ускладнень, резистентних до існуючих методів лікування, призводить до суттєвого збільшення летальних випадків.

Пошкодження тканин при ішемії розвиваються переважно через виснаження енергетичних депо і накопичення лактату та інших недоокиснених продуктів в екстрацелюлярному просторі. З іншого боку, реоксигенація викликає пошкодження тканин через формування кисневих радикалів, вивільнення прозапальних медіаторів і активацію поліморфоядерних лейкоцитів в ділянках тканин, які знаходилися в умовах гіпоксії. Пряме пошкодження клітин через вивільнення оксидантів і гідролітичних ферментів призводить до певних змін на системному рівні. Активація вільнорадикального окислення вважається одним з ключових механізмів як місцевого пошкодження тканин після їх ре-

перфузії, так і розвитку системних ускладнень і формування синдрому поліорганної недостатності.

Однією з найважливіших ланок патогенезу пошкоджень м'язової тканини при реперфузійному синдромі вважаються порушення фізіологічного балансу активності протеїназ та їх інгібіторів. На даний час виділяють два рівня ускладнень, які виникають після відновлення кровообігу в раніше ішемізованих органах і тканинах – місцевий і системний. Місцеві пошкодження тканин згодом трансформуються в системні порушення, які виявляються активацією і накопиченням прозапальних факторів і метаболітів у крові, а також формуванням вторинної недостатності віддалених від ішемізованих органів і тканин (серце, легені, нирки, головний мозок та ін.).

Якщо вивченню системного рівня ускладнень приділяється досить багато уваги, то місцеві зміни, від яких у першу чергу залежать характер і ступінь вираженості ускладнень, вивчені недостатньо.

В зв'язку з цим, дисертаційна робота Мальченко Ольги Анатоліївни, яка спрямована на дослідження, в першу чергу, патогенетичних механізмів місцевих уражень м'язової тканини при експериментальному реперфузійному синдромі, їх зв'язку з системними змінами, а також пошук оптимальних шляхів корекції цих порушень є, без сумніву, актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках двох планових НДР кафедри патологічної фізіології ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського» «Розробка підходів для оцінки патогенетичної ролі тканинних протеїназ та їх інгібіторів при системних і локальних патологічних процесах» (№ держреєстрації 0107U001255) та «Розробка критеріїв діагностики синдрому системної запальної реакції на основі вивчення патогенетичної ролі компонентів протеїназ-інгібіторної системи при критичних станах» (№ держреєстрації 0110U002965). Здобувачка є співвиконавцем обох тем. Нею особисто виконано дослідження змін вільнорадикального окиснення ліпідів, неспецифічних протеїназ та їх інгібі-

торів у супернатантах гомогенатів скелетних м'язів і сироватці крові при розвитку реперфузійного синдрому, а також його патогенетичної корекції фармакологічними препаратами.

Наукова новизна та теоретична цінність дослідження. Ольгою Анатоліївною Мальченко вперше детально досліджено характер змін неспецифічних протеїназ, їх інгібіторів, показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантів в гомогенатах скелетної м'язової тканини при експериментальному синдромі ішемії – реперфузії у зіставленні з аналогічними показниками сироватці крові.

Встановлено, що розвиток синдрому ішемії – реперфузії приводить до підвищення активності неспецифічних протеїназ і пригнічення активності їх інгібіторів у скелетній м'язовій тканині на тлі активації процесів перекисного окиснення ліпідів. Доведено, що максимальні зміни у м'язовій тканині розвиваються в період від 12 до 24 годин реперфузії і супроводжуються активацією неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у сироватці крові.

Дисертанткою уточнені наукові дані про ефективність вживання водорозчинної форми кверцетину, інгібітору протеїназ – аprotиніну і аналогу природного простагландину E_1 для корекції метаболічних порушень при розвитку реперфузійного синдрому. Найбільша ефективність виявлена при комбінованому використанні препаратів, що призводило до нормалізації показників протеолізу і вільно-радикального окиснення, зменшення морфологічних і ультраструктурних змін в м'язевій тканині тазових кінцівок щурів.

Результати досліджень доповнюють існуючі уявлення про патогенетичне значення протеолітичних і вільнорадикальних механізмів у розвитку місцевого пошкодження скелетної м'язової тканини, її морфологічних та ультраструктурних змін при експериментальному синдромі ішемії – реперфузії.

Практичне значення результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи Мальченко Ольги Анатоліївни мають важливе практичне значення оскільки відкривають перспективи для подальшого використання інгібіторів

протеолізу, антиоксидантів і аналогів природного простагландину E_1 для корекції реперфузійних порушень в клінічній практиці

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в навчальний процес на кафедрах патофізіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, Української медичної стоматологічної академії, Одеського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Дніпропетровської медичної академії, Сумського державного університету, Івано-Франківського державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Обґрунтованість та достовірність основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, підтверджено достатнім обсягом експериментальних спостережень (116 щурів – самців лінії Wistar з модельованим синдромом ішемії – реперфузії задніх кінцівок), використанням сучасних біохімічних (спектрофотометричне визначення активності показників вільнорадикального окиснення ліпідів, протеїназ – інгібіторної системи в сироватці крові, супернатантах гомогенатів скелетних м'язів) та морфологічних (світлова та електронна мікроскопія) методів досліджень і статистичного аналізу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та в авторефераті. За темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових робіт, з яких у журналах і збірниках переліку спеціалізованих наукових видань України – 7 робіт, у закордонному науковому журналі – 1 стаття, 4 тези – у матеріалах наукових конференцій. Особистий внесок здобувача

істотно переважає в об'ємі досліджень і в опублікованих роботах, де зазначено співавторство. Не опублікованих матеріалів дисертація не містить.

Наявні відомості про апробацію роботи свідчать про те, що медична громадськість була добре проінформована про отримані дані та їх інтерпретацію дисертантом. Результати досліджень повідомлені на 84-й і 85-й Міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених (Сімферополь, 2012, 2013); науковій конференції XIII читання ім. В. В. Підвисоцького (Одеса, 2014), VI Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Сімферопіль – Місхор, 2012), 7 конгресі Міжнародного товариства патофізіологів (Рабат, вересень 2014), на пленумі і конференції наукового товариства патофізіологів України (Вінниця, 2014), обговорені на засіданні кафедри патологічної фізіології Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 148 сторінках друкованого тексту за загальноприйнятим для наукових робіт планом. Текст дисертації складається зі вступу, огляду літератури, розділу "матеріали і методи досліджень", двох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку літератури. Список використаних джерел містить 197 наукових праць, з них 54 кирилицею і 143 латиницею. Текст містить 10 таблиць і 30 ілюстрацій, включаючи 21 мікрофотографію.

У вступі дисертанткою обґрунтована актуальність, зазначена наукова новизна та практичне значення виконаного дослідження, сформульована мета роботи і задачі для її вирішення.

Огляд літератури виявляє глибоку обізнаність Мальченко Ольги Анатоліївни відносно найважливіших аспектів досліджуваної проблеми. Він дає повне уявлення про роль процесів перекисного окиснення ліпідів і змін активності неспецифічних протеїназ у патогенезі порушень м'язової тканини при синдромі ішемії – реперфузії та можливі напрямки їх фармакологічної корекції.

В розділі 2 описано модель синдрому ішемії – реперфузії, яка була використана в роботі та методи досліджень. Вказано, яким чином проведено статистичну обробку отриманих даних.

В розділі 3 представлені результати досліджень активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів на системному та локальному рівнях. Показано, що поряд зі змінами протеїназної активності при моделюванні ішемічно-реперфузійного пошкодження відзначалися зміни протеїназ – інгібіторного потенціалу. Схожі зміни відзначалися як на системному, так і на локальному рівні в гомогенатах м'язової тканини з осередку реперфузійного пошкодження. В цьому ж розділі наводяться результати досліджень стану вільнорадикального окиснення ліпідів та активності антиоксидантних ферментів у сироватці крові та гомогенатах скелетних м'язів при моделюванні синдрому ішемії – реперфузії. Значна увага приділяється опису та аналізу виявлених патоморфологічних змін скелетних м'язів дослідних тварин.

В розділі 4 наведені дані про результати експериментальної фармакологічної корекції порушень, що спостерігалися при синдромі ішемії – реперфузії. Доведено, що використання препаратів, які включали водорозчинну форму кверцетину, інгібітор протеїназ апротинін і аналог природного простагландину E₁, підвищувало життєздатність тварин і зменшувало патологічні зміни у вивчених системах. Більш ефективним було комбіноване застосування цих препаратів, що підтверджувалось суттєвим покращанням біохімічних та гістоморфологічних показників.

В розділі 5 проведено обговорення і узагальнення отриманих даних. Зіставлені зміни досліджуваних показників у сироватці крові і гомогенатах скелетних м'язів. Наведено патогенетичну схему взаємозв'язку локальних та системних уражень при реперфузійному синдромі.

По результатам досліджень зроблено 5 висновків, які відображають суть наукової роботи та відповідають меті та задачам дослідження.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

В цілому дисертаційна робота написана досить лаконічно, текст її добре структурований. Але при знайомстві з дисертацією виникло ряд зауважень і запитань.

У тексті дисертації є орфографічні, стилістичні помилки, неузгодженості відмінків, опечатки і русизми. Деякі з них повторюються і в авторефераті дисертації.

Є невідповідності в позначенні скорочених назв одиниць вимірювань.

У дисертації було б доцільно навести хоча б одну ілюстрацію, що демонструє технологію відтворення синдрому ішемії – реперфузії у дослідних щурів.

В огляді літератури автору слід було більш детально зупинитися на існуючих експериментальних моделях ішемічно – реперфузійних пошкоджень тканин, а також розглянути особливості, переваги та обмеження обраної моделі.

Крім того, у рамках дискусії хотілося б почути точку зору дисертантки на питання, що виникли в процесі рецензування роботи:

1. У дисертації (стор. 56) Ви пишете, що "...зростання церулоплазміну – основного антиоксиданту плазми крові, можна розглядати як активацію антиокисних систем більш високого порядку". Поясніть будь ласка, що Ви маєте на увазі?

2. В використаній Вами експериментальної моделі синдрому ішемії – реперфузії має місце ефект тривалого здавлення м'яких тканин, що неминуче призводить до розвитку у дослідних тварин турнікетною шоку. У зв'язку з цим, хотілося б уточнити – яку роль в патогенезі зазначених Вами порушень Ви відводите наслідкам тривалого здавлення м'яких тканин і шоку?

3. Результати досліджень стану протеолізу і вільнорадикального окиснення ліпідів в сироватці крові і гомогенатах скелетних м'язів продемонстрували певні розбіжності у зміні активності протеаз, їх інгібіторів і перекис-

ного окиснення. Які на Ваш погляд найважливіші патогенетичні механізми, що визначають характер цих розбіжностей?

Проте зроблені зауваження не стосуються суті роботи і мають переважно редакційний та рекомендаційний характер. Вони не знижують наукової і практичної цінності дисертаційної роботи Мальченко Ольги Анатоліївни, а питання скоріше мають дискусійний характер.

Висновок

Дисертаційна робота Мальченко Ольги Анатоліївни на тему "Патогенетичне обґрунтування підходів до корекції пошкоджень тканин кінцівки при експериментальному реперфузійному синдромі" є самостійно виконаною, завершеною науковою роботою, в якій отримані нові, науково обґрунтовані дані про стан процесів перекисного окиснення ліпідів і неспецифічних протеїназ, морфологічні та ультраструктурні зміни м'язової тканини при реперфузійному синдромі та обґрунтовано патогенетичні шляхи їх фармакологічної корекції. За своєю актуальністю, новизною, науковою та практичною значимістю, об'єму, якістю проведених досліджень та методичному рівню робота відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а Мальченко Ольга Анатоліївна заслуговує на присудження їй наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Провідний науковий співробітник
відділу клінічної патофізіології

Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ
доктор медичних наук



М.І. Левашов

10.05.2016

