

# ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата медичних наук

Артеменка Михайла Олеговича

на дисертаційну роботу

Мальченко Ольги Анатоліївни “Патогенетичне обґрунтування підходів до корекції пошкоджень тканин кінцівки при експериментальному реперфузійному синдромі”, подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія до спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

**Обґрунтування актуальності теми.** Реперфузійне пошкодження кінцівок є одним з найпоширеніших патологічних станів, що розвиваються при порушенні периферичного кровообігу, тому встановлення патогенетичних механізмів розвитку синдрому ішемії-реперфузії і експериментальне обґрунтування підходів до корекції є актуальною науковою і практичною проблемою. При ішемії з реперфузією виникають ушкодження, патогенетичною основою яких є так званий «кисневий парадокс»: активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, яка приводить до порушень енергетичного обміну, активації протеаз, утворення прозапальних цитокінів та ушкодження тканин нижніх кінцівок. Дуже важливим є проведення комплексної оцінки стану протеолізу і вільнорадикального окиснення ліпідів на різних рівнях структурної організації (локальному і системному), яка дозволить виявити нові механізми пошкодження на клітинному і органному рівнях.

На сучасному етапі проводиться пошук найбільш активних та найменш токсичних лікарських засобів для підвищення ефективності профілактики та лікування синдрому ішемії-реперфузії. У доступній літературі відсутні відомості про ефективність поєднаного застосування антиоксидантів, інгібіторів протеїназ та аналогів природного простагландину  $E_1$  для патогенетичної корекції синдрому ішемії-реперфузії.

В зв'язку з цим дисертаційна робота Мальченко О. А., присвячена обґрунтуванню патогенетичних шляхів фармакологічної корекції реперфузійних ушкоджень шляхом вивчення стану процесів перекисного окиснення ліпідів і неспецифічних протеїназ та їх впливу на морфологічні та ультраструктурні зміни м'язової тканини кінцівок щурів при синдромі ішемії-реперфузії, є надзвичайно актуальною.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими**

**програмами.** Дисертаційна робота Мальченко О.А. виконана в рамках наукових тематик кафедри патологічної фізіології ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського» «Розробка підходів для оцінки патогенетичної ролі тканинних протеїназ та їх інгібіторів при системних і локальних патологічних процесах» (2007–2009 рр., № держреєстрації 0107U001255) та «Розробка критеріїв діагностики синдрому системної запальної реакції на основі вивчення патогенетичної ролі компонентів протеїназ-інгібіторної системи при критичних станах» (2010–2012 рр., № держреєстрації 0110U002965). Здобувач є співвиконавцем обох наукових тем.

**Новизна дослідження та одержаних результатів** полягає в тому, що в результаті проведеної роботи встановлено роль протеолітичних і вільнорадикальних механізмів у патогенезі розвитку реперфузійного синдрому й експериментально обґрунтовані патогенетичні підходи до медикаментозної корекції зазначеної патології за допомогою поєданого застосування антиоксидантів і інгібіторів протеїназ і аналогів природного простагландину E<sub>1</sub>.

Уперше встановлено зміни неспецифічних протеїназ, їх інгібіторів, показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантів в гомогенатах м'язової тканини при експериментальному синдромі ішемії-реперфузії і зіставлені виявлені зміни з показниками в сироватці крові.

Уперше виявлено, що розвиток синдрому ішемії-реперфузії приводить до підвищення активності неспецифічних протеїназ і пригнічення інгібіторів в м'язовій тканині на тлі активації процесів перекисного окиснення ліпідів.

Уперше доведено, що максимальні зміни в м'язовій тканині розвиваються до 12-24 годин розвитку реперфузії і супроводжуються активацією неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів в сироватці крові.

Уточнено наукові дані про ефективність вживання водорозчинної форми кверцетину, інгібітору протеїназ апротиніну і аналогу природного простагландину E<sub>1</sub> для корекції метаболічних змін при розвитку реперфузійного синдрому, що підтверджується зниженням рівня вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів і збільшенням рівня ендогенних антиоксидантів, зниженням протеолітичної активності і збільшенням рівня інгібіторів протеїназ в м'язовій тканині і на системному рівні.

Дістало подальший розвиток визначення системних змін в активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів на моделі реперфузійного синдрому для розвитку синдрому системної запальної реакції, обґрунтовані підходи до діагностики та прогнозу його розвитку. Уточнено наукові дані про те, що ефективне блокування патогенетичних змін в ураженій тканині при розвитку реперфузії є ефективним механізмом профілактики розвитку системних ускладнень при синдромі ішемії-реперфузії.

**Теоретичне значення результатів дослідження** полягає в тому, що в результаті дослідження розширені наукові поняття про значення патогенетичних протеолітичних і вільнорадикальних механізмів розвитку місцевого пошкодження скелетної м'язової тканини при експериментальному синдромі ішемії-реперфузії, активація яких призводить до більш значних морфологічних та ультраструктурних змін в ушкодженій ділянці.

Розроблені і експериментально обґрунтовані підходи до підвищення ефективності фармакопрофілактики і фармакотерапії виявлених порушень. Одержані дані доповнюють і уточнюють існуючі і розкривають нові ланки патогенезу порушень в стані протеїназ-інгібіторної та вільнорадикальної систем, а також дозволяють довести актуальні підходи до медикаментозної корекції реперфузійного синдрому.

**Практичне значення результатів дослідження** полягає в тому, що експериментально обґрунтовані нові підходи до патогенетичної корекції синдрому ішемії-реперфузії з використанням інгібіторів протеолізу, антиоксидантів і аналогів природного простагландину E<sub>1</sub>. Обґрунтована доцільність вивчення клінічної ефективності їх поєданого вживання при синдромі ішемії-реперфузії.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Мальченко О.А. є закінченим науковим дослідженням, яке базується на узагальненні даних літератури і результатів, одержаних автором. Для вирішення мети і завдань дослідження автором використано великий обсяг методичних підходів, які дозволяють визначити стан неспецифічних протеїназ, їх інгібіторів, продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і антиоксидантів в сироватці крові і гомогенатах скелетних м'язів раніше ішемізованих кінцівок в умовах моделювання синдрому ішемії-реперфузії в експерименті, морфологічних змін м'язової тканини з використанням біохімічних, морфологічних і статистичних методів дослідження.

Наукові положення, представлені в дисертації, і висновки одержані на достатньому за обсягом фактичному експериментальному матеріалі і витікають з результатів досліджень. Достовірні наукові дані, викладені у дисертаційній роботі, підтверджено відповідним ілюстративним матеріалом, наведеним у вигляді 30 малюнків, включаючи 21 мікрофотографію та 10 таблиць.

В роботі приведено переконливий фактичний матеріал щодо закономірностей патогенетичних механізмів участі продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, неспецифічних протеїназ, їх інгібіторів в розвитку синдрому ішемії-реперфузії і обґрунтування підходів до їх патогенетичної корекції. Основні положення та висновки дисертаційної роботи відповідають сутності отриманих результатів.

Автореферат повністю відображає сутність матеріалів дисертаційної роботи.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За матеріалами дисертаційної роботи Мальченко О.А. опубліковано 11 наукових праць, з них у журналах і збірниках переліку спеціалізованих наукових видань України 7 робіт, у закордонному науковому журналі – 1 стаття, 4 тези – у матеріалах наукових конференцій.

Основні результати досліджень і положення дисертаційної роботи повідомлені і схвалені 84й і 85й міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених (Сімферополь, 2012, 2013 рр.); наукової конференції 13ті читання ім. В. В. Підвисоцького (Одеса, 2014), VI Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Сімферополь – Місхор, 2012), 7 конгресі міжнародного товариства з патофізіології (Рабат, 2014 ), на пленумі і конференції наукового товариства патофізіологів України (Вінниця, 2014).

Опубліковані автором роботи та представлений автореферат повністю відображують зміст дисертації.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.** Дисертаційна робота виконана в класичному стилі, а саме: складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел (з яких 54 написані кирилицею і 143 – латиницею). Дисертаційна робота містить всі обов'язкові розділи, які відображують етапи планування, вибір методології й тактики проведення експериментальних і клінічних досліджень.

Разом з тим, робота не позбавлена ряду недоліків.

1. Окремі скорочення, використані автором, не розшифровані в тексті й відсутні в переліку умовних скорочень.
2. В процесі рецензування було виявлено і виправлено ряд граматичних неточностей.

Вищевказані недоліки не зменшують загальної позитивної оцінки роботи та науково-практичного значення проведеного дисертантом дослідження.

Зауважень до автореферату немає.

В процесі рецензування виникли наступні питання:

1. В дисертаційному дослідженні для терапії реперфузійних розладів пропонується використовувати комбінацію біофлавоноїду, інгібітору протеаз і аналогу простагландину  $E_1$ . В той же час відомо, що

апротинін в клініці використовується в якості антифібринолітика. Який механізм дії інгібітору протеаз може бути використаний при лікуванні синдрому ішемії-реперфузії? В чому може бути перевага використання запропонованої комбінації препаратів, і чи є життєздатною така терапія в реальних клінічних умовах?

2. Якщо говорити про використання запропонованого методу в практиці, то в які терміни, на погляд автора, оптимально починати лікування? Що може бути більш ефективно - превентивне або лікувальне використання?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Матеріали дисертаційної роботи Мальченко О.А. можуть використовуватися в науково-дослідній роботі, викладанні, в клінічній патофізіології, для обґрунтування заходів щодо корекції реперфузійних розладів в клінічній практиці.

**Висновок про відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.** В дисертаційній роботі повністю викладено сутність отриманих наукових фактів, й дана відповідь на поставлені дисертантом мету й задачі дослідження.

Зважаючи на актуальність, науково-практичну значимість та обсяг проведених досліджень, вважаю, що дисертаційна робота Мальченко Ольги Анатоліївни “ Патогенетичне обґрунтування підходів до корекції пошкоджень тканин кінцівки при експериментальному реперфузійному синдромі” є закінченою науковою роботою, яка вирішує важливу з науково-практичної точки зору проблему, стосовно встановлення ролі протеолітичних і вільнорадикальних механізмів у патогенезі розвитку реперфузійного синдрому й експериментально го обґрунтування патогенетичних підходів до медикаментозної корекції зазначеної патології за допомогою поєднаного застосування антиоксидантів і інгібіторів протеїназ і аналогів простагландину.

Дисертаційна робота Мальченко О.А. повністю відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567, щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04. – патологічна фізіологія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Науковий співробітник

відділу хірургії магістральних судин

Національного інституту хірургії

та трансплантології ім.О.О. Шалімова НАМНУ,

кандидат медичних наук /Артеменко М.О./