

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**Багмут Ірини Юрїївни**

**«Структурно-метаболичні порушення та їх механізми при дії олігоефірів на організм і патогенетичне обґрунтування принципів їх ранньої діагностики і корекції», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія**

**1. Актуальність вибраної теми дисертації.** Відомо, що техногенний шлях розвитку сучасної цивілізації супроводжується накопиченням у зовнішньому середовищі хімічних речовин-токсикантів, які спричиняють в організмі різноманітні порушення. Не зважаючи на наявність загальних закономірностей розвитку інтоксикації, прояви й наслідки цього процесу є різноманітними і залежать від характеру токсичної речовини, її фізико-хімічних властивостей, органотропності тощо. Широкий асортимент продукції на основі олігоефірів обумовлює великі обсяги виробництва вихідного матеріалу, що призводить до великої вірогідності контакту населення з цією маловивченою хімічною речовиною. Тому, вивчення особливості структурно-метаболичних порушень внаслідок дії на організм олігоефірів на основі окису етилену та пропілену, з'ясування механізмів їх впливу на клітинному та субклітинному рівнях, аналіз рівня активності систем детоксикації та обґрунтування принципів ранньої діагностики та корекції виявлених порушень слід вважати актуальною задачею сучасної медицини взагалі і патофізіології зокрема.

**2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота є фрагментом низки комплексних науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету МОЗ України: «Вивчення механізмів біологічної дії простих поліефірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища»

(№ держреєстрації 0110U001812), «Наукове обґрунтування біохімічної моделі структурно-метаболических порушень внаслідок впливу шкідливих чинників, як прогностичної основи діагностики донозологічних патологічних станів» (№ держреєстрації 0199U001763), «Біохімія і патохімія обміну речовин, механізми їхньої регуляції та медична ензимологія» (№ держреєстрації 0103U004546). Автор дисертації був співвиконавцем фрагментів зазначених науково-дослідної роботи.

**3. Новизна дослідження та одержаних результатів.** Автором вперше проведено всебічне вивчення структурно-метаболических порушень у організмі внаслідок дії нової групи хімічних сполук – олігоєфірів на основі окису етилену і пропілену та їх механізми, та встановлено механізми їх токсичної дії.

Доведено, що олігоєфіри у дозах 1/10 – 1/100 LD<sub>50</sub> викликають структурно-функціональні зміни біологічних мембран, рецепторного апарату клітин, стану функціональної активності внутрішньоклітинного медіаторного циклазного каскаду та призводять до суттєвої активації вільнорадикальних процесів, перекисного окиснення ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, що є слід розглядати як ранній маркер патогенної дії олігоєфірів на організм.

Доказана здатність олігоєфірів до порушення фізико-хімічних властивостей ліпідного шару біомембран, що призводить до зниження текучості клітинних мембран лімфоцитів і еритроцитів, зниження їх гідрофобного об'єму і зростання негативного поверхневого заряду.

Розширено уявлення про механізми біотрансформації олігоєфірів на мікросомальному рівні, їх вплив на швидкість ендogenousного дихання та утворення активних форм кисню і вільнорадикального окиснення білків і ліпідів.

За результатами комплексного дослідження встановлено особливості дизрегуляторного впливу олігоєфірів на функціональний стан нервової, ендокринної і імунної систем, та доведені патогенетичні механізми порушення білкового, ліпідного, вуглеводного, мінерального, нуклеїнового,

вітамінного і енергетичного обмінів на системному та клітинному рівнях організації.

**4. Теоретичне значення результатів дослідження.** Автором за допомогою експериментальних досліджень з'ясовано патогенетичні особливості хронічного впливу олігоефірів на молекулярні механізми тканинного дихання, окисного фосфорилування, мітосомального окислення і антиоксидантного захисту клітин. Отримані в роботі дані розширюють уявлення про патогенну дію олігоефірів на організм, механізми інтоксикації і детоксикації взагалі, та особливості впливу хімічних токсикантів на функціональний стан нервової, ендокринної і імунної систем організму.

**5. Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані свідчать про доцільність патогенетично обґрунтованого використання антиоксидантів в корекції порушень, що виникають при дії олігоефірів на організм. Встановлений автором ефект позитивного впливу нутритивного антиоксидантного комплексу, що містить зелений чай і вітаміни, на стан вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантний захист сприятиме активації адаптивно-компенсаторних механізмів, що є доцільним для лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із хронічною токсикацією олігоефірами.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у програму профілактичних та лікувально-оздоровчих заходів для робітників виробництв поверхньо-активних речовин та синтетичних миючих засобів, у методику визначення низькомолекулярних домішок у стічних водах виробництв поліоксипропіленполіолів та у якості гігієнічних нормативів при визначенні гранично допустимої концентрації олігоефірів, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації.** Дисертація Багмут І. Ю. базується на достатній кількості експериментального матеріалу (880 щурах

лінії Вістар та 140 мишах гібридних ліній). Результати даної наукової роботи отримані за допомогою комплексу сучасних патофізіологічних, біохімічних, біофізичних, флуоресцентних, радіоімунних, радіоізотопних, спектрофотометричних, хемілюмінесцентних, фосфоресцентних, хроматографічних, імуноферментних і статистичних методів дослідження. Дисертація викладена на 386 сторінках комп'ютерного тексту вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 9 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, 7 додатків. Отримані дані статистично опрацьовані та представлені у вигляді 76 таблиць і 9 рисунків, які займають 32 сторінки і повною мірою відображають об'єм проведених досліджень. Для інтерпретації результатів наукової роботи залучено достатню кількість літературних джерел (377 посилань, з яких 341 – кирилицею і 36 – латиницею). Наукові положення та висновки дисертації аргументовано впливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими узагальненнями, повністю відповідають меті та завданням дисертації.

#### **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах.**

За темою дисертації опубліковано 56 наукових робіт, в переліку яких 1 монографія, 21 наукова стаття у фахових виданнях України, 3 статті у періодичних наукових виданнях України, 9 статей у закордонних фахових виданнях, 21 публікація у матеріалах Всеукраїнських, закордонних та міжнародних наукових з'їздів і конференцій, та 2 патенти України на корисну модель. Ці роботи повною мірою висвітлюють основні результати досліджень, є актуальними, містять наукову новизну і мають практичне значення. З урахуванням наведених задач дослідження слід вважати, що всі розділи дисертації Багмут І.Ю. достатньо висвітлені в наукових працях.

## 8. Зауваження і побажання до дисертації й автореферату щодо їхнього змісту й оформлення.

Дисертація Багмут І.Ю. «Структурно-метаболичні порушення та їх механізми при дії олігоефірів на організм і патогенетичне обґрунтування принципів їх ранньої діагностики і корекції» викликає позитивне враження, але не позбавлена від окремих зауважень, які не впливають на якість наукового дослідження:

- Розділи 3 и 4 починаються із літературного огляду і продовжуються інтерпретацією отриманих даних, проте самі дані надаються після їх попереднього обговорення, що не відповідає «класичній» будові дисертаційного дослідження. До того ж, часто-густо в дисертації зустрічаються стилістично невдалі речення;
- У розділі 3 автор на підставі вимірювання мікроелементів металів у крові і у тканинах робить висновок про інтенсивне їх виведення із організму, але, на мій погляд, для цього доцільно було визначити їх концентрації у сечі. У цьому контексті вважаю, що припущення автора щодо порушення рівня функціонування нейроендокринної системи мозку і формування адаптаційних процесів в організмі внаслідок зниження рівня мікроелементів металів у печінку та сім'яниках, є суттєво гіпотетичним, оскільки не містить доказової бази.
- У головному мозку і у печінці автор встановив факт 2-3-кратне зростання щільності глюкокортикоїдних рецепторів (табл. 4.15), а у крові 3-5-кратне підвищення концентрації АКТГ (табл. 5.1), але, на жаль, не навів дані щодо рівня кортикостероїдів в крові, чому? Це дало б остаточне уявлення щодо функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи.
- На мій погляд, дані щодо динаміки статевих стероїдів у самиць щурів за умов 45-денного експерименту неможливо трактувати як результат дії олігоефірів внаслідок відсутності в роботі інформації про стан естрального циклу у статевозрілих самиць.

- В інтерпретації даних автор часто-густо стверджує про «порушення внутриклітинного метаболізму і формування дистрофічних і деструктивних процесів у внутрішніх органах і тканинах», але це потребує морфологічних доказів, які, нажаль, відсутні у даному дослідженні.

Крім цих зауважень бажано було б знати думку автора щодо наступних питань:

1). Яким чином реалізується гіпоглікемічний ефект досліджуваних олігоефірів, якщо вони знижують концентрацію інсуліну в крові і підвищують рівень контрінсулярних гормонів - глюкагону і АКТГ, а значить і глюкокортикоїдів?

2). Яким чином автор уявляє розвиток «захисно-приспосувальної реакції» з боку ЦНС на введення олігоефірів на тлі істотного зниження вмісту моноамінів в головному мозку?

3). Який патогенетичний механізм є провідним у реалізації токсичної дії олігоефірів на організм: індукція оксидативного стресу, мембранотоксична дія, або специфічна органотропна токсичність з проявом гепатотоксичності, імунотоксичності, нейротоксичності, або все одночасно?

4). У чому перевага декларованого автором пропису вітамінів для корекції оксидативного стресу від існуючих на фармацевтичному ринку відомих полівітамінних комплексів?

**9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.** Матеріали дисертаційної роботи рекомендується використовувати для моніторингу стану здоров'я у працівників виробництв із використанням у технологічному процесі олігоефірів, у наукових дослідженнях стосовно дії токсикантів хімічного походження, у розробці ефективних патогенетичне обґрунтованих методів усунення проявів та запобігання дії хімічних токсикантів на організм.

#### **10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Багмут Ірини Юріївни «Структурно-метаболичні порушення та їх механізми при дії олігоєфірів на організм і патогенетичне обґрунтування принципів їх ранньої діагностики і корекції» є завершеною науковою роботою, де згідно даних експериментального дослідження подано теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми, яка полягає у з'ясуванні патогенетичних механізмів дії олігоєфірів на організм, розробки методів ранньої діагностики токсичного впливу олігоєфірів, та патогенетичному обґрунтуванню способів обмеження та усунення їх токсичної дії.

Дисертація Багмут І. Ю. за об'ємом виконаних досліджень, актуальністю дослідженої медико-біологічної проблеми, науково-методичним рівнем, новизною, науково-теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а автор дисертації заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент

професор кафедри патологічної фізіології  
Запорізького державного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор



Власноручний підпис А. В. Абрамов  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
Нач. відділу кафедри Запорізького  
державного медичного університету  
20. 10. 20 15 р. Підпис