

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Павлова Сергія Борисовича на тему «Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні патологічних процесів», подану до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 Сумського державного університету МОН України на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

1. Актуальність теми. Дисертаційна робота Павлова Сергія Борисовича присвячена одній із важливих медико-соціальних проблем сьогодення, а саме дослідженню ролі сполучної тканини у механізмах розвитку патологічних процесів та станів у печінці, нирках, кістковій тканині, тощо.

За даними літератури відомо, що при цирозі печінки інтенсивність процесів синтезу і розпаду колагену відображають фракції гідроксипроліну, максимальний синтез колагену має місце при активному хронічному вірусному гепатиті, про що свідчить підвищення вмісту в сироватці крові білковозв'язаного гідроксипроліну, який характеризує колагеноутворення. У цих хворих має місце і вірогідне підвищення вільного гідроксипроліну, який відображає процеси синтезу і деструкції незрілого колагену на тлі зниження еластазної активності, що вважається високочутливими показниками фібропластичного процесу у печінці [Рикало Н.А., 2015]. Тому, дослідження фракцій оксипроліну, як показника функціонального стану та дисфункції сполучної тканини є важливим у контексті даного дисертаційного дослідження.

Дослідження цитокінового профілю є необхідними у клінічній практиці для з'ясування дисбалансу між про- і протизапальними медіаторами. Цитокіни являють собою регуляторні білки з різноманітними біологічними функціями, до них відносять: інтерлейкіни, сімейство фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерферони, хемокіни, ростові фактори, наприклад трансформуючий фактор росту- β (TGF- β), колонієстимулюючі фактори і т. д. У клітинах більшості тканин, включаючи печінку, фонові продукція цитокінів мінімальна або відсутня взагалі. Відомо, що на ранніх стадіях хронічного захворювання печінки вироблення цитокінів стимулює сам пошкоджуючий агент (алкоголь, вірус тощо), на більш пізніх стадіях цю роль в основному беруть на себе ендотоксини [Цвях А.І., 2014; Дріяньська В.Є., 2015].

Однак у доступній літературі приділяється недостатня увага ролі сполучної тканини (СТ) в патогенезі різних патологічних процесів і захворювань внутрішніх органів вивчені недостатньо.

Таким чином, дослідження молекулярних механізмів участі СТ у формуванні окремих патологічних процесів та станів у печінці, нирках, кістковій тканині, визначення на цій підставі загальних, типових механізмів і ступеня їх залучення в залежності від патології.

Зважаючи на обмеженість наукових знань, які б давали відповідь на поставлені дисертантом питання, обрану для дослідження тему слід визнати актуальною і своєчасною, можна вважати новим напрямком наукових досліджень.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях. Дослідження виконано на високому науковому рівні. Під час його здійснення отримано науково обґрунтовані нові теоретичні результати, які в сукупності допомагають вирішити актуальну наукову проблему в галузі патологічної фізіології, що полягає у встановленні взаємовідношень цитокінів та інших молекулярних факторів у механізмі участі СТ у розвитку деяких патологічних процесів і станів при ураженні паренхіматозних органів та кісткової тканини.

Сформульовані завдання дослідження дозволяють реалізувати поставлену мету.

Павловим С.Б. ретельно проведено пошук літератури з досліджуваних питань, зареферовано 547 джерел інформації.

Сформульовані дисертантом наукові положення і висновки базуються на достатній кількості проведеного комплексного експериментального та клінічного досліджень. Експерименти проведені із залученням 450 білих статевозрілих щурів (нелінійних щурах-самцях, щурах-самицях віком 6 місяців з масою тіла 240 ± 20 г, щурах-самицях популяції Вістар у віці 3-3,5 місяці масою 220 ± 30 г). Всі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей». В клінічній практиці автором були досліджені показники, що характеризують функції сполучної тканини та цитокіновий профіль у наступних групах хворих: 174 хворих на гідронефроз II-III стадій, 133 хворих з обструктивними захворюваннями панкреатодуоденальної зони, 120 хворих на хронічний пієлонефрит, 65 хворих на хронічну хворобу нирок, 96 хворих з остеодистрофією внаслідок хронічної ниркової недостатності, 80 дітей з кардіопатією та остеопенією на тлі недиференційованої дисплазією сполучної тканини, 200 осіб з захворюваннями шлунка різної тяжкості та 70 підлітків у віці 15-18 років з дуоденальною виразкою.

Використані методики є високоінформативними та адекватними щодо поставлених завдань, відображають сучасний науково-методичний рівень досліджень. Це дозволило автору отримати вірогідні результати, дійти обґрунтованих висновків. Автором залучені сучасні методи дослідження: експериментальні, біохімічні, імуноферментного аналізу, імунологічні, гематологічні (агрегатометрія), гістологічні, гістохімічні, електронно-мікроскопічні, статистичні параметричні і непараметричні, факторного аналізу.

У висновках викладено найбільш важливі наукові результати, одержані в дисертаційній роботі, значення їх для науки й практики; наголошено на якісних та кількісних показниках здобутих результатів, обґрунтовується достовірність результатів. Узагальнюючі дані відповідають отриманому фактичному матеріалу. Сформульовані у дисертації наукові положення та висновки обґрунтовані отриманими даними. Запропоновано рекомендації щодо

наукового та практичного використання здобутих результатів. Використані методи дослідження дають підстави стверджувати про достовірність отриманих наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

Основні положення дисертації повністю висвітлені у фахових виданнях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 47 наукових робіт, з них 33 статті у фахових виданнях, в тому числі 22 – в зарубіжних та наукометричних виданнях, 14 тез. Отримано 4 патенти.

3. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Аналіз дисертаційної роботи показав наявність ряду нових даних щодо ролі механізмів регуляції СТ цитокінами у розвитку окремих патологічних процесів і станів різної етіології у паренхіматозних органах та кістковій тканині. Визначено внесок дисбалансу міжклітинних медіаторів у розвиток системної відповіді СТ на пошкодження.

Автором вперше сформульовані загальні принципи оцінки стану СТ та визначена її роль у розвитку патологічного процесу в паренхіматозних органах і кістковій тканині. Вперше вивчена роль регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG при моделюванні патології нирок, встановлена його активація та наявність взаємозв'язку з про- та протизапальними цитокінами, у тому числі позитивна кореляція між RANKL і профібротичним TGF- β 1.

Дисертантом вперше показаний механізм впливу на фіброзно-склеротичні процеси в печінці та підшлунковій залозі тромбоцитарного компоненту системи гемостазу. Встановлено, що механізми гемостазу впливають на активацію проліферативних процесів у СТ. Виявлені нові патогенетичні механізми порушення стану кісткової тканини та розвитку фіброзу печінки, пов'язані зі зниженням функціональної активності тромбоцитів.

Автором досліджено роль стану СТ у розвитку ускладнень і рецидивів у хворих з гідронефротичною трансформацією нирок. Встановлена активація регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG у хворих на гідронефроз, що свідчить про залучення механізмів регулювання на рівні СТ.

Дисертантом доповнені наукові дані про механізми хронізації патологічного процесу при захворюваннях нирок, показано, що зміни функціонального стану СТ можуть бути кількісно зафіксовані навіть у разі уповільненого патологічного процесу в невеликому за масою органі. Доповнені наукові дані про роль та участь порушень регуляторної функції СТ у розвиток хвороб травної системи, в тому числі дуоденальної виразки.

Павловим С.Б. показано роль і значення зниження фізіологічних резервів СТ для збільшення ризиків захворюваності в популяції. Проведений автором метааналіз показників, що характеризують стан СТ, на основі якого за допомогою факторного аналізу встановлені основні групи показників, які відображають основні напрямки окремих патологічних процесів і станів різної етіології, що розвиваються у паренхіматозних органах та кістках, опосередковані реакцією СТ.

Значущість роботи визначається отриманням нових знань про загальні механізми регулювання стереотипної відповіді на ушкодження, які

розширюють та поглиблюють існуючі уявлення про роль СТ в патології. Особливе значення має встановлення ролі міжклітинних медіаторів та тромбоцитарної ланки гемостазу у формуванні системної відповіді на рівні СТ. Завдяки цьому, результати роботи можуть бути використані у викладанні патофізіології та інших медичних і біологічних наук, у науково-дослідній роботі, а також, створюють теоретичне підґрунтя для розробки способів діагностики і лікування, виходячи з загальних і специфічних для конкретної патології молекулярних механізмів.

Таким чином, дисертаційна робота Павлова Сергія Борисовича насичена достатньою кількістю нових даних, сукупність яких характеризує її суттєву новизну.

Основні положення та висновки дисертації оприлюднені та обговорені на II Міжнародному конгресі патофізіологів (Гельсінкі, 1998); регіональній науково-практичній конференції «Епідеміологія, екологія і гігієна» (Харків, 2002); науково-методичній конференції, присвяченій 85-річчю ХМАПО (Харків, 2008); науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної лабораторної діагностики» (Харків, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Остеопороз: від дитинства до старості» (Харків, 2012); навчально-науковій конференції «Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи», (Харків, 2013); науково-практичній конференції «Проблеми остеології» (Харків, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вікові аспекти захворювань кістково-м'язової системи» (Харків, 2014); III міжнародній науково-практичній конференції «Нові завдання сучасної медицини» (Херсон, 2016); науково-практичній конференції «XV читання ім. В.В. Підвисоцького» (Одеса, 2016); VII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016).

4. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації.

Дисертаційна робота Павлова Сергія Борисовича оформлена у відповідності до загальноприйнятих рекомендацій, складається зі вступу, дев'яти розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків (актів впровадження). Дисертаційна робота викладена на 394 сторінках друкованого тексту. Основний текст розміщений на 324 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Рукопис ілюстрований 57 таблицями та 111 рисунками, які займають 21 повну сторінку. Список використаних джерел включає 547 наукових публікацій, з них 398 латиницею і 149 – кирилицею.

Дисертацію та автореферат оформлено відповідно до державного стандарту.

При розгляді дисертації необхідно відмітити наступні найсуттєвіші моменти.

Вступ (7 стор.) структурований згідно встановлених вимог, усі його підрозділи викладені чітко, лаконічно. Автор коротко висвітлює стан проблеми, формулює мету і завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення. Як мета, так і завдання дослідження сформульовані коректно, поставлені задачі логічно випливають з мети дисертаційної роботи. У підрозділі «Апробація результатів роботи» наводиться перелік наукових форумів різного рівня, на яких оприлюднені і обговорені результати дисертаційної роботи.

Розділ 1 (огляд літератури), викладений на 35 сторінках, де відображаються основні напрямки досліджень із проблеми, що вивчається. У даному розділі висвітлено будову та функції сполучної тканини, порушення її функціонального стану та особливості участі фізіологічної системи сполучної тканини у розвитку різних патологічних станів. Цей розділ написано з глибоким розумінням теоретичних та практичних аспектів проблеми, широкою ознайомленістю з наявними вітчизняним та зарубіжними науковими публікаціями, вказує на добру обізнаність автора у стані проблеми у світі і в Україні. Автор не тільки констатує ту чи іншу позицію авторів, але й обґрунтовано викладає вузькі місця, неузгодженість низки положень та недостатньо вивчені питання. Посилання на літературні джерела здебільшого відносяться до останнього десятиріччя.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» написано на 26 сторінках ґрунтовно, з викладенням використаних методик, посиланнями на літературні джерела.

Результатам власних досліджень присвячені інші три розділи дисертації. Кожен з них розкриває поставлені задачі. Усі розділи дисертації оприлюднені в статтях, тезах, доповідях на наукових конференціях та форумах.

Розділ 3 власних досліджень на тему: «Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини в розвитку ниркової недостатності та ремоделювання кісткової тканини», який висвітлено на 26 сторінках, містить опис результатів власних досліджень рівнів та взаємозв'язків міжклітинних медіаторів, показників метаболізму та морфологічного стану сполучної тканини при експериментальному моделюванні ураження нирок та кісткової тканини.

Даний розділ містить 10 рисунків та 8 таблиць, які презентують отримані результати.

Розділ 4 власних досліджень «Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини в розвитку патології органів та панкреатодуоденальної зони» (29 стор.) присвячений дослідженню патологічних змін стану сполучної тканин у щурів при експериментальному моделюванні патологій органів панкреатодуоденальної зони, викликаного введенням жовчі, гострої хірургічної патології органів панкреатодуоденальної зони та при патології печінки, викликаній інтрагастральним та інтраперитонеальним введенням тетрахлорметану. Даний розділ представлений 29 рисунками та 6 таблицями.

Розділ 5 власних досліджень на тему: «Функціональна активність тромбоцитарної ланки гемостазу при експериментальному моделюванні порушень стану кісткової тканини та ураження паренхіматозних органів», який висвітлено на 20 сторінках, де досліджені функціональна активність

тромбоцитарної ланки гемостазу у щурів із глюкокортикоїдним порушенням стану кісткової тканини та під впливом іммобілізаційного стресу та запалення, а також у щурів із патологією органів панкреатодуоденальної зони та фіброзом печінки. Даний розділ містить 7 рисунків та 12 таблиць.

Розділ 6 власних досліджень на тему: «Порушення функціонального стану сполучної тканини при гострій патології паренхіматозних органів», (20 стор.) присвячений дослідженню показників стану сполучної тканини та її реакції на пошкодження в умовах гідронефротичної трансформації нирок, в умовах обструктивних захворювань органів панкреатодуоденальної зони. Даний розділ містить 34 рисунки та 13 таблиць.

Розділ 7 власних досліджень на тему: «Аналіз кореляційних зв'язків та метааналіз отриманих даних», який висвітлено на 29 сторінках. Даний розділ представлено 7 рисунками та 6 таблицями.

Розділ 8 власних досліджень на тему: «Обґрунтування доцільності вивчення функціонального стану сполучної тканини в клінічній практиці» (52 стор.) присвячений вивченню показників фізіологічної системи сполучної тканини у хворих з хронічними захворюваннями нирок, із патологією кісткової тканини та захворюваннями шлунково-кишкового тракту. А також досліджено можливості використання молекулярних маркерів фізіологічної системи сполучної тканини для діагностики до нозологічних станів та оцінки популяційного здоров'я. Даний розділ містить 21 рисунок та 11 таблиць.

Розділ дисертації 9 "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" (31 стор.) оформлено відповідно сучасним науковим тенденціям, де здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень, співставляючи їх із сучасними даними літератури. Об'єктивно аналізуються і критично оцінюються отримані результати з відповідними даними інших науковців. З аналізу результатів випливають чіткі та обґрунтовані узагальнення, які лягли в основу сформульованих висновків дисертації.

Висновки є достовірними, обґрунтованими, логічними, відповідають поставленим завданням, що забезпечується достатньою кількістю проведених експериментальних досліджень, застосуванням сучасних високоінформативних методів дослідження, адекватною статистичною обробкою отриманих результатів із використанням сучасного програмного забезпечення, аналізом достатньої кількості літературних джерел.

5. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертаційна робота крім науково-теоретичного значення, також має важливе практичне значення. Результати дисертаційної можуть бути використані у викладанні патофізіології, біохімії, внутрішніх хвороб, кардіології, нефрології, травматології та ортопедії та інших медичних і біологічних наук, у науково-дослідній роботі, а також для розробки способів діагностики і лікування, виходячи з загальних і специфічних для конкретної патології молекулярних механізмів.

Матеріали дисертації впроваджені у навчальний процес та використовуються в наукових дослідженнях на кафедрах патолофізіології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), Запорізького державного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, на кафедрі біології Національного фармацевтичного університету МОЗ України. Результати роботи впроваджені в клінічну практику Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В. І. Шаповала» (м. Харків).

Для клінічної практики запропоновано новий напрямок досліджень, у ході якого установлюється зв'язок СТ з патологічними процесами, є теоретичним підґрунтям для діагностики, прогнозування та лікування окремих патологічних процесів і станів різної етіології у паренхіматозних органах та кістковій тканині. На основі оцінки стану СТ запропоновані методи прогнозування рецидивів захворювання у хворих на гідронефроз, хірургічних ускладнень у хворих з обструктивними захворюваннями органів ПДЗ, метод оцінки ризиків для популяційного здоров'я населення. Цей напрямок має великі перспективи розвитку.

6. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

При рецензуванні даної роботи виникли наступні зауваження, у зв'язку із чим вважаю за необхідне привернути увагу здобувача на деякі міркування щодо її змісту та оформлення.

Зауваження:

1. На нашу думку, у назві та меті дисертаційної роботи слід було б конкретизувати, які саме патологічні процеси та патологічні стани Ви дослідили у роботі.

2. У авторефераті доцільно було б вилучити малоінформативні таблиці 1-3 (ст. 16-17), а також мікрофотографії печінки (рис. 1 та 2, ст. 11-12) та представити цифрові дані по цитокіновому профілю, оксипроліну, та інших досліджуваних показників у вигляді таблиць чи графічних зображеннях.

3. Велика кількість скорочень у авторефераті, зокрема у вступі, меті та завданнях дослідження.

4. У кожному розділі дисертації слід використовувати наскрізну нумерацію таблиць та рисунків, тоді як автор нумерує їх по кожному підрозділу окремо (наприклад, табл. 5.1.5. на стор. 154, рис. 8.2.2.5 на стор. 268).

5. Вважаю за недоцільне розділяти невеликі таблиці, які можна розмістити на одній сторінці (наприклад, таблиця 3.2.1, ст. 113-114), на 2 аркуші. Також по тексту зустрічаються різні інтервали.

6. У дисертаційній роботі зустрічаються русизми, орфографічні помилки та невдалі словосполучення, наприклад: «модельні групи», «кишківник», «шлунково-кишковий тракт», «малася тенденція», стор. 291; назва розділу 8.4;

стор. 296 – «... від приватного до загального», «приватні випадки», спосіб «умертвіння» тварин, тощо.

7. Було б логічним завершувати кожен розділ дисертаційної роботи стислим резюме або проміжними висновками, щоб простежити яке конкретно завдання було виконане.

8. У розділах **власних досліджень** по тексту дисертант наводить не лише отримані власні результати дослідження, але й обговорює отримані результати із даними інших авторів, що доречніше робити у останньому розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження».

9. На нашу думку, б завдання та останній висновок дисертації доцільно винести в практичні рекомендації.

Вказані зауваження не є принциповими щодо суті роботи, вони переважно мають технічний характер та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому.

Хотілося б в порядку дискусії почути відповідь дисертанта на окремі запитання:

1. По тексту дисертації одночасно зустрічається два терміни: «фізіологічна система сполучної тканини» і «функціональний стан сполучної тканини». Чим, на Вашу думку, відрізняються ці два поняття, чи, вони тотожні? У об'єкті та предметі роботи Ви використовуєте термін «фізіологічна система сполучної тканини». Наскільки коректним, на Вашу думку, є використання терміну **«фізіологічна система сполучної тканини у формуванні патологічного процесу»**. На нашу думку, доречнішим є використання терміну: «дисфункція сполучної тканини», якщо йдеться в контексті ролі СТ у патологічних процесах та патологічних станах.

2. У першому висновку зазначено, що при експериментальному моделюванні патології нирок відбувається порушення механізмів регуляції СТ, «які здійснюються цитокінами на рівні фізіологічної системи сполучної тканини». Які, на Вашу думку, причино-наслідкові зв'язки призводять до виявлених порушень зі сторони кісткової тканини, печінки та інших досліджуваних органів? Які із ланок патогенезу є первинними, а які вторинними, враховуючи зміни функції сполучної тканини, продукції цитокінів, метаболізму оксипроліну та функціональної активності тромбоцитів?

3. З якою метою Ви досліджували морфологічні зміни кісткової тканини, печінки та інших органів, якщо у перерахованих завданнях дисертаційного дослідження про це не йдеться? Прошу уточнити даний момент.

4. В експериментальних дослідженнях Ви використали лише статевозрілих тварин, при цьому в дисертації Ви зазначаєте (стор. 297) «можливість переносу отриманих даних на організм людини уточнюється на клінічному матеріалі». Проте в клінічних дослідженнях, серед обстежених пацієнтів є діти та підлітки. Наскільки відповідають використані Вами експериментальні моделі тим патологічним процесам і станам у клініці, які Ви досліджували? Чи можливо отримані Ваші дані в експерименті екстраполювати на хворий організм людини, як Ви зазначаєте у своїй роботі?

7. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Павлова Сергія Борисовича на тему «Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні патологічних процесів», є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, яка присвячена вирішенню актуальної наукової проблеми в галузі патологічної фізіології, що полягає у встановленні взаємовідношень цитокінів та інших молекулярних факторів у механізмі участі СТ у розвитку деяких патологічних процесів і станів при ураженнях паренхіматозних органів та кісткової тканини. За актуальністю, рівнем проведених досліджень, науковою новизною отриманих результатів, теоретичним та практичним значенням, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків, а також рівнем оприлюднення результатів дослідження дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри патофізіології
Вінницького національного
медичного університету імені М.І. Пирогова
7.06. 2017 р.



Н.А. Рикало

