

ВІДЗИВ

на дисертацію Багмут Ірини Юріївни на тему “Структурно-метаболичні порушення та їх механізми при дії олігоефірів на організм і патогенетичне обґрунтування принципів їх ранньої діагностики і корекції”, подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Актуальність вибраної теми дисертації. Тема дисертаційної роботи Багмут І.Ю. актуальна. Вона стосується дослідження механізмів впливу на живий організм нової групи олігоефірів, синтезованих на основі окису етилену та пропілену, які характеризуються великими обсягами виробництва і широко використовуються в народному господарстві, зокрема для отримання штучної шкіри, пінопластів, термопластів, пластмас, епоксидних смол, поліуретанів, емалей, лаків, гідравлічних і гальмівних рідин. У процесі синтезу і використання ці ксенобіотики здатні надходити у водойми господарсько-питного і культурно-побутового призначення, порушувати процеси самоочищення водойм, ґрунтів і здійснювати несприятливий вплив на людину.

Більшість літературних джерел присвячено переважно гігієнічному регламентуванню олігоефірів у воді водних об'єктах. Проте, як зазначає автор, їх надходження в навколишнє середовище завдяки ефекту кумуляції створює серйозну загрозу для здоров'я людини.

У зв'язку із значним прогресом науки і техніки, на сьогодні існує реальна можливість на молекулярному рівні дослідити вплив ксенобіотиків на організм людини і лабораторних тварин. Насамперед це стосується протікання метаболических процесів, які становлять основу порушень під дією токсичних речовин. Такий підхід дозволяє збільшити ефективність ранньої діагностики, профілактики і лікування токсичних уражень на доклінічному рівні. На наш погляд – це новий напрямок гігієнічної токсикології, де на основі об'єднання зусиль гігієністів і патофізіологів, розкриваються нові можливості зниження токсичного навантаження на довкілля, збереження здоров'я людини.

Стосовно впливу олігоєфірів на цілісний організм, як справедливо зазначає автор, на сьогодні практично відсутнє комплексне полісистемне вивчення структурно-метаболических порушень в організмі та способи їх ранньої діагностики і корекції, що вимагало спеціального дослідження й зумовлює актуальність вибраного напрямку досліджень.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження виконано в рамках наукової проблеми “Патохімія і біохімія обміну речовин, механізми регуляції і медична ензимологія” (номер державної реєстрації 0103U004546), науково-дослідної роботи пріоритетного фінансування МОЗ України “Наукове обґрунтування патохімічної моделі структурно-метаболических порушень в організмі під впливом шкідливих факторів, як прогностичної основи діагностики донозологічних станів” (номер державної реєстрації 0199U001763), НДР ХНМУ МОЗ України “Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища” (номер державної реєстрації 0110U001812). Автор є співвиконавцем цих НДР.

3. Новизна дослідження та одержаних результатів. Автором вперше отримані нові дані про механізми впливу олігоєфірів на основі окису етилену і пропилену на структурно-метаболическі порушення ураженого організму.

Вперше показано, що незважаючи на малу токсичність олігоєфірів, при їх тривалому застосуванні (щодня протягом 45 діб) виникають дозозалежні порушення бар'єрних властивостей мембран гепатоцитів і еритроцитів, фізико-хімічного стану ліпідного бішару біологічних мембран, відмічається прискорення вільнорадикальних процесів та ліпідної пероксидації із зниженням антиоксидантного захисту.

Вперше показано, що окислювальна біотрансформація олігоєфірів в електронно-транспортних ланцюгах мікросом гепатоцитів супроводжується утворенням активних форм кисню, які додатково індукують процеси пероксидного окиснення ліпідів, які поглиблюють мембранопатію, викликану безпосередньою дією олігоєфірів. При цьому в дозі 1/100 LD₅₀ олігоєфіри підвищують активність системи антиоксидантного захисту, що

свідчить про активацію захисно-приспосувальних реакцій організму, а в дозі $1/10 LD_{50}$, навпаки, пригнічують систему антирадикального і антиперекисного захисту, сприяють розвитку дистрофічних і деструктивних процесів на тлі переважання катаболічних процесів над анаболічними синтезами, що вказує на розвиток інтоксикації.

Вперше виявлено, що умовах інтоксикації олігоефірами виникають порушення білкового, ліпідного, вуглеводного, мінерального, нуклеїнового, вітамінного і енергетичного обміну. Вперше виявлено пригнічення нервової та імунної систем, дезінтеграцію ендокринної системи.

Встановлено, що найбільш значущими показниками виявлених структурно-метаболічних порушень, які можуть бути використані для ранньої діагностики патогенної дії олігоефірів на організм, є: активація вільнорадикальних процесів; активація антиоксидантної системи при дозі $1/100 LD_{50}$ і виснаження її при дозі $1/10 LD_{50}$; пригнічення тканинного дихання та окисного фосфорилування.

Показано, що під впливом нутритивного антирадикального і антиоксидантного комплексу знижується вираженість встановлених структурно-метаболічних порушень, викликаних олігоефірами, що свідчить про патогенетичне значення вільнорадикальних і оксидативних процесів і можливості використання антиоксидантів в корекції виниклих порушень.

4. Теоретичне значення результатів дослідження. Встановлені автором на основі комплексного дослідження нові дані на фундаментальному рівні розширюють існуючі уявлення про механізми токсичного впливу олігоефірів. Отримані автором результати дозволяють по-новому підійти до вивчення несприятливого впливу на довкілля і організму людини ксенобіотиків низького класу токсичності на основі вивчення структурно-метаболічної перебудови.

В роботі автора знайшла своє підтвердження теорія токсичності, яка ґрунтується на активації вільнорадикальних і оксидативних процесів із виснаженням факторів антиоксидантного захисту – як пускового механізму наступних автокаталітичних порушень метаболізму.

5. Практичне значення одержаних результатів. Дисертаційна робота Багмут Ірини Юріївни має виражену практичну спрямованість. Насамперед розроблені інформативні високочутливі критерії ранньої діагностики патогенної дії олігоєфірів. Переконаливо доведено можливість використання антиоксидантів в корекції порушень, що виникають при дії олігоєфірів на організм.

На основі отриманих результатів розроблені заходи щодо збереження здоров'я працівників виробництва олігоєфірів і населення, зокрема методики вивчення рівня ендогенної інтоксикації та біоенергетичного гомеостазу; рекомендацій з використання біофізичних методів – біохемілюмінісценції і фосфоресценції – у моніторингу стану здоров'я населення; програми профілактичних та лікувально-оздоровчих заходів для робітників виробництв поверхнево активних речовин; методики визначення низькомолекулярних домішок у стічних водах виробництв поліоксипропіленполіолів та гігієнічних нормативів, що підтверджено актами впровадження.

Результати обґрунтування механізмів біологічної дії олігоєфірів покладені в основу розробки 2-х патентів на корисну модель зі способів оцінки ендогенної інтоксикації в експерименті.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій. Положення дисертаційної роботи ґрунтуються на результатах експериментів, в яких використано 880 білих щурів лінії Вістар, 140 мишей гібридних ліній (СВАхС57ВL)F1, ВАLВ/С, ВАLВ/Лас. Тварини були поділені на дослідні групи, в яких нараховувалося по 10-20 особин. Аналогічна кількість тварин була і в контрольних групах мишей та щурів. Формування експериментальних і клінічних груп, підбір методик є сучасним, відповідає поставленій меті та завданням дослідження і повністю дозволяють їх реалізувати.

Робота побудована за класичною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, дев'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

В огляді літератури, який нараховує 62 сторінки, що становить 17 % від

загального обсягу дисертації, автор ґрунтовно наводить існуючі відомості стосовно механізмів пошкоджувального впливу на організм ксенобіотиків, акцентує увагу на розвитку процесів дизадаптації під впливом ксенобіотиків, а також виділяє окремий підрозділ стосовно особливостей біологічної активності олігоєфірів і прогностичної оцінки їх потенційної небезпеки.

На основі аналізу наукової літератури автор робить висновки, якими переконує читача, що в основі механізмів токсичної дії ксенобіотиків лежить насамперед дисбаланс всіх видів обміну речовин і енергії, що вимагає вдосконалення методів діагностики екологічно зумовлених патологічних станів на доклінічному рівні і розробки профілактичних і лікувально-оздоровчих заходів. Що стосується олігоєфірів, то незважаючи на їх значне поширення в народному господарстві, немає комплексного полісистемного вивчення структурно-метаболічних порушень в організмі і способів їх ранньої діагностики і корекції, що вимагало спеціального дослідження.

У другому розділі “Матеріали і методи дослідження” автор наводить загальну схему проведених досліджень, акцентує увагу на фізико-хімічних властивостях токсикантів, які бралися до уваги, а також, відповідно до поставлених завдань, детально описує методики, які застосовувалися у дослідженні.

Розділ 3 (87 сторінок) присвячений висвітленню метаболічних порушень внаслідок застосування олігоєфірів у різних концентраціях. Мова йде про порушення з стану біологічних мембран, вільнорадикальних процесів, антиоксидантної системи, показників білкового, вуглеводного, ліпідного, мінерального і нуклеотидного видів обміну, монооксигеназної системи мікросом гепатоцитів, детоксикаційної функції печінки, NO-синтазної окиснювальної системи і декарбоксилазної активності, вмісту і утворення макроергічних сполук та обміну вітамінів. У розділі на молекулярному рівні переконливо доведено токсичні прояви досліджуваних олігоєфірів.

У четвертому розділі (32 стор.) висвітлено вплив субтоксичних доз олігоєфірів на показники функціонального стану нервової системи, зокрема процесів метаболізму, а також параметри рецепторного зв'язування і

систему нейромедіаторної активності.

У п'ятому розділі (33 стор.) висвітлені порушення гормонального обміну під впливом досліджуваних токсикантів, зокрема наведені дані щодо вмісту гормонів центральних, периферичних органів ендокринної системи та тканинних гормонів.

У шостому розділі (9 стор.) висвітлено особливості порушень клітинної і гуморальної ланок імунної системи під впливом олігоєфірів у субтоксичних дозах.

У сьомому розділі (39 стор.) на основі отриманих даним обґрунтовані значущі показники оцінки і контролю гомеостатичної функції організму в умовах тривалого застосування субтоксичного впливу олігоєфірів.

У восьмому розділі (13 стор) наведено результати досліджень ефективності корекції впливу олігоєфірів у субтоксичних дозах на основі вивчення високоінформативних показників оксидантно-антиоксидантних процесів в динаміці субтоксичного впливу олігоєфіру Л-501-2-100 в дозі 1/100 LD₅₀. З метою корекції до стандартного раціону піддослідних тварин добавляли ретинол, α-токоферол, метіонін, глутамінову, лимонну і аскорбінову кислоти, зелений чай і фосфатидний концентрат. В цих умовах динамічне спостереження продовжувалося до 60 діб. Автор переконливо показала високу ефективність розробленої харчової добавки на підставі суттєвого зниження порушень досліджуваних показників.

Розділ 9 стосується аналізу та узагальнення отриманих результатів, де автор коротко наводить отримані результати, співставляє їх із даними інших авторів, робить узагальнення та припущення. Розділ підсумовує отримані дані і дає уявлення про основні механізми негативного впливу олігоєфірів у субтоксичних дозах на організм. В результаті автор наводить у вигляді схеми модель структурно-метаболических механізмів формування порушень при дії на організм олігоєфірів.

Висновки лаконічно відображають усі поставлені завдання і логічно випливають із отриманих результатів.

Особливістю дисертаційної роботи Багмут І. Ю. є наведення практичних рекомендацій, що, в принципі, не вимагається від дисертаційних

робіт з патологічної фізіології. Однак, враховуючи, вагоме прикладне значення отриманих результатів щодо доклінічної оцінки порушень, які виникають після застосування субтоксичних доз олігоефірів, практичні рекомендації є цінними і заслуговують на увагу.

Список літератури включає 377 джерел вітчизняної і зарубіжної літератури. Трапляються поодинокі посилання на джерела 70-х і 80-х років. Іноземних джерел – 35.

Вкінці дисертації наведено 7 додатків, до яких увійшли акти впровадження.

Аналіз дисертаційної роботи показав, що всі висновки й рекомендації ґрунтуються на результатах, які статистично оброблені й мають необхідну ступінь достовірності, що свідчить з наведених таблиць і графіків фактичних даних.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Результати дисертаційного дослідження викладено у 56 роботах, із них 1 монографія, 32 статті, з них 21 – в журналах, рекомендованих МОН України, 9 – закордоном. Також автором опубліковано 32 тез доповідей. отримано 2 патенти на корисну модель. Публікації достатньо повно відображають отримані автором основні результати. Автореферат за змістом відповідає дисертаційної роботи.

8. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення. Дисертація в цілому оформлені згідно існуючих правил. Разом з тим, дисертанту варто було б звернути увагу на наступне:

1. Розділи власних досліджень дещо переобтяжені інформацією узагальнюючого характеру, що варто було б зосередити у розділі “Аналіз узагальнення результатів досліджень”.

2. Вкінці розділів власних досліджень доцільно було б подати проміжні висновки та посилання на власні публікації.

3. У розділі 2 “Матеріали і методи дослідження” доцільно було б у вигляді таблиці навести усі серії експериментів та дослідні групи із зазначенням об’єму досліджень, що полегшило б сприйняття матеріалу.

4. У розділі 7 при обґрунтуванні критеріально-значущих показників

оцінки інтегративних систем організму під впливом олігоєфірів в субтоксичних дозах хотілося б побачити сучасніший математичний підхід на основі розробки математичної моделі діагностики токсичного впливу із обґрунтуванням ваги кожного із досліджуваних показників у розвитку інтоксикації.

5. У розділі 8 доцільніше було б представити порівняльну таблицю результатів тварин без корекції та із застосуванням корегувальної харчової добавки та розрахунок достовірності відмінностей, які б підкреслили її ефективність.

6. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі фрази та стилістичні вирази.

Виявлені недоліки носять більше рекомендаційний характер і не зменшують актуальності, наукової новизни, теоретичної і практичної цінності роботи. Вони є не принциповими.

Хотілося б почути від автора про таке.

1. При оцінюванні вірогідності відмінностей і відповідності варіаційного розподілу статистичних сукупностей нормальному закону автор використовував параметричні критерії. Які критерії оцінки вірогідності відмінностей застосовувалися у випадку невідповідності варіаційного розподілу нормальному закону, що є більш характерним для біологічних систем?

2. Яке має значення в токсичних проявах олігоєфірів генетично детермінована швидкість метаболізувальної функції мікросом гепатоцитів?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Дисертаційна робота Багмут І. Ю. має важливе практичне значення завдяки розробці високоінформативних критеріїв для визначення негативного впливу на організм олігоєфірів у субтоксичних дозах. Доведення ефективності розробленої харчової добавки для зниження основних порушень після впливу олігоєфірів може стати теоретичним підґрунтям для її застосування працівникам, які мають з ним контакт на виробництві.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Багмут Ірини Юріївни на тему “Структурно-метаболічні порушення

та їх механізми при дії олігоефірів на організм і патогенетичне обґрунтування принципів їх ранньої діагностики і корекції”, подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, є завершеною науково-дослідною роботою, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми, що виявляється у з’ясуванні структурно-метаболических порушень та їх механізмів при дії олігоефірів на основі окису етилену і пропілену на організм і патогенетичному обґрунтуванні принципів ранньої діагностики та корекції виявлених змін.

За актуальністю, науковою новизною результатів, обсягом і рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, обґрунтованістю висновків відповідає вимогам відповідає вимогам п. 10 постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 “Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника” щодо докторських дисертацій, а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри медицини катастроф
та військової медицини ДВНЗ “Тернопільський
державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”,
доктор медичних наук, професор

Гудима А. А.