

## ВІДГУК

на дисертаційну роботу Шаталіна Бориса Олеговича «Роль активних форм кисню та азоту в механізмах ушкодження сім'яників і сперматозоїдів при поєднаній дії на організм рентгенівського опромінення та нітрату натрію», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

**Актуальність теми дисертації.** Незважаючи на значні успіхи у боротьбі з безплідністю, воно залишається важливою медичною та соціальною проблемою. Зокрема, згідно з даними ВООЗ абсолютно безплідними є приблизно 5% людської популяції, а у світі налічується до 48,5 млн. безплідних пар. За інформацією Європейського товариства репродукції людини та ембріології, нездатність завагітніти у 20-30% зумовлюється чоловічим безплідністю, у 25-40% випадків репродуктивні проблеми виявляються в обох партнерів. Поряд з анатомічними, генетичними, ендокринними та імунологічними причинами цієї недуги, в етіології важливе місце приділяється несприятливим факторам зовнішнього середовища, зокрема іонізуючому опроміненню та впливу нітратів, що потрапили в організм з продуктами харчування. Відомо, що вплив зазначених сполук та радіації на спермогенний епітелій, особливо за умов хронічної дії, реалізується через активацію оксидативного стресу, що викликає ушкодження клітин та, як наслідок, зниження якості сперми. Проте, механізми поєднаної дії зазначених факторів на метаболізм і функцію сім'яників залишаються не з'ясованими. До кінця не встановлено також роль регуляторів утворення активних форм кисню та азоту, зокрема мелатоніну та інгібіторів активації транскрипційного ядерного чинника  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), у функціонуванні та метаболізмі сім'яників. Зважаючи на вищезазначене,

дослідження проведені дисертантом є актуальними та мають важливе значення для фундаментальної медицини.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дослідження Бориса Олеговича виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних експериментальних, біохімічних та функціональних методик, за допомогою яких одержано результати, що дозволили досягнути мети дослідження.

Основні наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів і є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті і завданням дослідження. На підставі одержаних результатів автор дає характеристику основних порушень, що виникають у сім'яниках та сперматозоїдах під дією досліджуваних чинників зовнішнього середовища, а також обґрунтовує роль активних форм кисню та азоту в ушкодженні клітин.

Практичні рекомендації, що їх пропонує автор, переважно мають у своїй основі результати проведеного дослідження, сумніви в обґрунтованості можуть стосуватися тільки першого пункту, а саме, періодичності сперміологічного дослідження у контингенту ризику.

**Достовірність і наукова новизна результатів дослідження.** Роботу виконано на достатній для повноцінного статистичного аналізу кількості тварин (84 білих щурах лінії Вістар), використані методи статистичної обробки адекватні та проведені в повному обсязі.

Наукова новизна результатів роботи полягає в тому, що вперше виявлено, що поєднана дія досліджуваних радіаційного та хімічного чинників спричинюється утворенням пероксинітриту, активацією пероксидного окиснення ліпідів, зменшенням активності цитохром оксидази. Вперше показано, що фракційне рентгенівське опромінення в сумарній дозі 0,24 Гр під час 30-денного введення нітрату натрію супроводжується більш суттєвим (у порівнянні з ізольованою дією чинників) зниженням середньої кількості

сперматозоїдів, підвищенням кількості нежиттєздатних клітин та їхніх патологічних форм, зменшенням активно-рухливих клітин з поступальним рухом, прогресуючим підвищенням нерухомих сперматозоїдів.

Вперше виявлено, що введення мелатоніну та інгібітора активації NF- $\kappa$ B JSH-23 за умов поєднаної дії радіаційного та хімічного чинників, обмежує у тканинах сім'яників генерацію супероксидного аніон-радикала дихальним ланцюгом мітохондрій, підвищує активність цитохромоксидази, зменшує сумарну активність NO-синтаз, концентрацію нітрит-йонів і пероксинітриду, що супроводжується зменшенням утворення вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, підвищенням антиоксидантного потенціалу, а також зменшенням відсотка нежиттєздатних клітин та їх патологічних форм, збільшенням числа сперматозоїдів із швидким поступальним рухом.

Результати дисертаційної роботи можуть бути застосовані при впровадженні сучасних засобів профілактики і лікування чоловічого безплідності.

**Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** Результати дисертаційного дослідження опубліковано у 12 наукових працях, з яких 6 статей (4 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – за кордоном, 1 – у збірнику наукових праць) та 6 – у матеріалах конгресів та конференцій.

Сукупність усіх публікацій у повній мірі відображає викладені в дисертації результати дослідження.

Зміст автореферату є ідентичним основним положенням дисертації.

**Оцінка структури, об'єму та змісту роботи.** Дисертаційну роботу побудовано за традиційним планом. Вона складається зі вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів і методів дослідження, чотирьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 272 джерела – 124 кирилицею та 148 латиницею (обсягом 33 сторінки). Мова дисертації – українська.

У вступі, написаному відповідно до вимог нормативних документів ДАК України, висвітлюється сучасний стан проблеми, аргументується актуальність теми, відображається зв'язок дисертаційної роботи з науковою тематикою навчального закладу, в якому виконувалися дослідження, формулюються мета і завдання роботи, вказуються об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна і практичне значення одержаних результатів, визначається особистий внесок автора у виконання дисертації, наводяться відомості про апробацію результатів і кількісні дані про обсяг і структуру публікацій за темою дисертації.

Огляд літератури, на який припадає 16 сторінок, присвячено вивченню питання ролі активних форм кисню та азоту в ураженні тканини сім'яників та погіршенні якості сперми, встановленню шляхів надходження в організм нітросполук та радіонуклідів та участі цих сполук в активації пероксидного окиснення ліпідів. Автор зробив висновок, що роль окисно-нітративного стресу у розвитку радіоіндукованих порушень чоловічої репродуктивної системи досліджено недостатньо, зокрема відсутня інформація про поєднану дію на останню іонізуючої радіації та екзогенних неорганічних нітросполук, які мають як важливу фізіологічну роль, так, за певних умов, виявляють потужні цитотоксичні властивості.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» складається з восьми рубрик, в яких детально описані застосовані методики експериментальних, біохімічних та функціональних методів дослідження. При роботі з тваринами дотримувались вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Розділ 3 присвячено вивченню динаміки накопичення активних форм кисню та азоту, показників пероксидного окиснення ліпідів та окисного метаболізму у тканині сім'яників в умовах дії рентгенівського випромінювання та нітрату натрію. 30-денний вплив зазначених факторів супроводжується збільшенням утворення супероксидних радикалів, нітрит-іонів,

пероксинітриту, що супроводжується зниженням активності цитохромоксидази, активацією пероксидного окиснення ліпідів. Схожі зміни виявлено також і в спермі експериментальних тварин.

У четвертому розділі досліджується функціональний стан сперми під дією зазначених чинників. Встановлено, що протягом 30 днів експерименту змінюються кількісні і якісні показники сперми: зменшується середнє число сперматозоїдів, підвищується кількість нежиттєздатних клітин, частка їхніх патологічних форм, порушується рухливість сперматозоїдів.

У наступних двох розділах вивчаються ефекти регулятора утворення активних форм кисню та азоту, мелатоніну та інгібітора активації транскрипційного ядерного чинника NF- $\kappa$ B JSH-23. Відмічено, що введення цих агентів пригнічує інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, що виявляється у зменшенні вмісту пероксинітриту, супероксидних радикалів, збільшенням активності антиоксидантних ферментів, активізації енергетичного обміну, а також супроводжується зменшенням відсотка нежиттєздатних клітин та їхніх патологічних форм, відсутністю сперматозоїдів зі складними дефектами (нерозділених, зі змішаними аномаліями), збільшенням клітин зі швидким поступальним рухом.

У наступній частині дисертації автор аналізує і узагальнює отримані результати. На їх підставі представлено детальну схему, що відображає механізми ушкодження сім'яників і сперматозоїдів при поєднаній дії на організм рентгенівського опромінення та нітрату натрію за результатами власного дослідження та даних літератури.

Висновки конкретні, повністю відображають обсяг проведеного дослідження, обґрунтовані і достовірні, оскільки базуються на достатньо великому фактичному матеріалі.

**Зауваження.** Дисертаційна робота дає привід для наукової дискусії та має деякі недоліки. Зауваження, які виникли при аналізі дисертації не торкаються суті роботи і мають переважно редакційний та рекомендаційний характер.

В огляді літератури приділено недостатньо уваги іншим механізмам, що можуть викликати ушкодження сім'яників в умовах дії іонізуючого випромінення в інтоксикації нітратами, а саме ушкодженню ДНК репродуктивних клітин, порушенням енергетичного обміну, зокрема зумовлених метгемоглобінемією.

У роботі не вказується, чому саме здобувач зупинився на конкретній дозі та тривалості рентгенівського випромінення. Враховуючи те, що основна новизна роботи полягає у дослідженні поєднаного впливу зазначених патологічних чинників, було би доцільним вивчення також ефективності поєднаного введення антиоксидантів, що вивчалися, - мелатоніну та JSH-23. Висновки доречно було сформулювати лаконічніше.

**Також хотілося б у порядку дискусії почути відповідь дисертанта на такі запитання:**

1. В чому полягає фізіологічне значення активних форм кисню та азоту в клітинах репродуктивної системи?

2. Є данні про те, що окисний стрес в спермі у безплідних тварин корелює з ушкодженнями ДНК, а лікування антиоксидантами суттєво покращує якість ДНК сперматозоїдів. Які механізми можуть лежати в основі цих виявлених фактів?

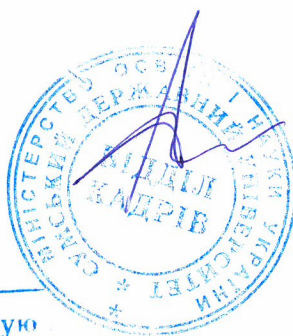
3. Який вплив чинить мелатонін на чоловічу репродуктивну систему у щурів та людей, окрім встановленої антиоксидантної ролі? Чи має цей гормон додозалежні прояви?

**Загальний висновок.** Дисертаційна робота Шаталіна Бориса Олеговича «Роль активних форм кисню та азоту в механізмах ушкодження сім'яників і сперматозоїдів при поєднаній дії на організм рентгенівського опромінення та нітрату натрію» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які розв'язують конкретні наукові завдання, що мають істотне значення для медичної галузі науки, зокрема патологічної фізіології.

Таким чином, дисертація Шаталіна Б.О. відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

д. мед. н., доцент,  
доцент кафедри сімейної медицини  
Сумського державного університету  
МОН України



Ю.О. Атаман

Підпис Атамана Ю.О. засвідчую  
Зачальник ВК Клюшова В.М.