

ВІДЗИВ

офіційного опонента 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. Відомо, що активні форми кисню та оксиду азоту необхідні для регулювання нормальних функцій організму, зокрема у сім'яниках і спермі вони модулюють процеси внутрішньоклітинної сигналізації, гіперактивації, капацитації сперматозоїдів, тощо. Вплив на сім'яники та сперматозоїди цих метаболітів дозозалежний, окисно-нітративний вибух призводить до зниження життєздатності сперматогенного епітелію та сперматозоїдів, що в свою чергу призводить до чоловічого безпліддя.

Іонізуюче випромінювання, хімічні сполуки, серед останніх найпоширенішими є неорганічні нітросполуки, обумовлюють погіршення репродуктивного здоров'я чоловіків. Проте механізми негативного впливу іонізуючої радіації та надлишкового надходження неорганічних нітросполук до організму на сім'яники і сперму не вивчалися. Автор припустив, що у патогенезі цього явища важливу роль відіграють активні форми кисню та азоту. Нещодавно встановлено, що регуляторами утворення активних форм кисню та активних форм азоту є мелатонін та інгібітори активації транскрипційного ядерного чинника κB (NF- κB). Тому цілком обґрунтованою виглядає ідея автора відносно вивчення їх впливу на розвиток окисно-нітративних процесів у сім'яниках та сперматозоїдах, що надає даній роботі особливу актуальність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планових наукових робіт Вищого державного навчального закладу України «Українська медична

стоматологічна академія» МОЗ України «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації №0108U010079) та «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації №0114U004941). Здобувач є співвиконавцем тем. Тема дисертації затверджена на засіданні Проблемної комісії МОЗ і НАМН України “Нормальна та патологічна фізіологія” від 31.05.2012 р. (протокол № 2) та на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету (протокол №2 від 26.09.2012 р.).

Наукова новизна одержаних результатів та їх практичне значення.

Встановлено спільні механізми порушення продукції активних форм кисню та азоту, пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту у сім'яниках та сперматозоїдах білих щурів при дії фракційного рентгенівського опромінення в сумарній дозі 0,24 Гр та надлишкового надходження нітрату натрію, які полягають в утворенні пероксинітриду, розвитку некомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів, зменшенні активності цитохромоксидази у сім'яниках; гіперпродукції супероксидного аніон-радикалу мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом, продуктів пероксидного окиснення ліпідів, збільшенням сумарної активності NO-синтази у сперматозоїдах лабораторних тварин. При цьому поєднана дія обох чинників (радіаційного та хімічного) поглиблює негативні ефекти як у сім'яниках, так і у сперматозоїдах. Показано, що внаслідок цих порушень знижується середнє число сперматозоїдів, підвищується кількість активно-рухливих клітин з поступальним рухом, підвищується кількість нерухомих сперматозоїдів. Ушкодження сім'яників і сперматозоїдів при поєднаній дії на організм рентгенівського опромінення та нітрату натрію більш суттєві у порівнянні з ізольованою дією кожного чинника.

Доведено, що застосування мелатоніну та інгібітора активації NF-κB JSH-23, обмежуючи ланцюги патологічних зсувів активних форм кисню та азоту у сім'яниках і спермі при поєднаній дії на організм рентгенівського

опромінення та нітрату натрію, чинять протекторну дію відносно морфофункціональних властивостей сперматозоїдів.

Одержані результати дисертації можуть використовуватися як підґрунтя для розробки методів патогенетичної корекції розладів органів чоловічої репродуктивної системи у осіб, які зазнають впливу надмірного рентгенівського опромінення та неорганічних нітросполук.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах патофізіології Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, Одеського національного медичного університету, Харківського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Автором виконаний достатній обсяг експериментальних досліджень на 84 білих щурах-самцях. Проведено наступні серії дослідів з вивченням необхідних показників: у першій серії досліджували інтактних тварин, у другій – після відтворення хронічної інтоксикації нітратом натрію, у третій – після загального фракційного рентгенівського опромінення загальною дозою 0,24 Гр, у четвертій – після поєднаної дії обох чинників (радіаційного та хімічного), у п'ятій серії за умов поєднаної дії обох чинників тваринам вводили мелантонін, у шостій серії – за умов поєднаної дії чинників щурам вводили NF-κB – JSH-23. Усі досліді на тваринах виконані з дотриманням вимог “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Кількість дослідів достатня для узагальнення та висновків. Використаний великий за переліком та достатній за інформативністю для обґрунтування наукових положень і висновків обсяг експериментальних, біохімічних, функціональних, статистичних методів дослідження. Методи досліджень відповідають поставленим завданням.

Сформульовані автором наукові положення, отримані на підставі проведених експериментальних досліджень, переконливі і аргументовані. Результати роботи можуть слугувати експериментальною основою для розробки патогенетичних методів корекції порушень органів чоловічої репродуктивної системи в умовах надмірного впливу радіації та неорганічних нітросполук.

Наукові положення і висновки конкретні, значні та витікають із суті проведених досліджень. Практичні рекомендації витікають із висновків. Все це дозволяє вважати наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, цілком обґрунтованими.

Обсяг і методичний рівень експериментального дослідження дозволяють вважати наукові положення, висновки і рекомендації вірогідними. Вони документовані фактичним матеріалом, наведеним у 37 таблицях та 19 рисунках. Результати досліджень оброблені статистично з використанням сучасних статистичних методів дослідження.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів і методів дослідження, 4-х розділів з результатами власних досліджень, розділу, що включає аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 272 джерела – 124 кирилицею та 148 латиницею. Дисертація викладена на 161 сторінці комп'ютерного набору, містить 37 таблиць та 19 рисунків.

Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті у спеціалізованих фахових журналах України, що реферуються міжнародними наукометричними базами даних РІНЦ, Index Copernicus International, Google Scholar, 1 стаття у фаховому журналі за кордоном (Республіка Білорусь), 1 стаття у збірнику наукових праць, 6 робіт опубліковано у матеріалах конгресів і конференцій.

В опублікованих роботах за темою дисертації відбиті окремі серії результатів власних досліджень, які проілюстровано таблицями і рисунками. Матеріал викладено в логічній послідовності. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на різних наукових форумах.

Автореферат відбиває основний зміст дисертації.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату.

Текст дисертації та автореферату написаний літературною мовою, викладений грамотно і логічно, з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту, технічного оформлення. Суттєвих зауважень до змісту та форми подання матеріалу немає, але хотілося б відмітити наступне:

– на наш погляд підрозділи 1.2. «Джерела надходження в організм неорганічних нітросполук, їх метаболізм і механізми патогенної дії на репродуктивну систему самців» та 1.3. «Радіоактивність довкілля. Механізми патогенної дії іонізуючої радіації на чоловічу репродуктивну систему» огляду літератури є занадто загальними, особливо в частині характеристики джерел надходження в організм нітросполук та радіоактивності довкілля.

– В розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» ретельно проаналізовано отримані дані в світлі сучасних поглядів на проблему. Разом з цим не наведено графічних матеріалів, цифрових даних, рисунків (за виключенням концептуальної схеми), які б конкретизували, поглиблювали отримані автором результати.

– Зауваження стосовно наочності представлених матеріалів стосуються й автореферату. Принаймні концептуальну схему механізмів ушкодження сім'яників і сперматозоїдів при поєднаній дії на організм рентгенівського опромінення та нітрату натрію, що наведена в дисертації, варто було б розмістити і в авторефераті.

Вищенаведені зауваження не стосуються принципових положень та висновків дисертації, загалом носять дискусійний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

В процесі рецензування виникли запитання:

1. Виходячи з отриманих Вами даних, які механізми дії мелатоніну обумовлюють його найбільші протекторні властивості відносно репродуктивної сфери чоловіків? Ці механізми спільні з інгібіторами активації NF-κB чи мають відмінності?

2. Чим обґрунтований вибір метода оцінки антиоксидантної системи за приростом концентрації ТБК-активних продуктів? Які переваги цього методу у порівнянні з іншими, що оцінюють неферментативну ланку антиоксидантної системи?

3. Поясніть, чому біохімічні методи дослідження сперми обмежуються проведенням НСТ-тесту, визначенням активності NOS, концентрації ТБК-реагентів, в той час, як біохімічні методи дослідження сім'яників більш обширні (крім вищенаведених включають визначення пероксинітрит-іонів, ряд методик по оцінці антиоксидантної системи й системи перекисного окиснення ліпідів)?

4. Чи використовувались іншими дослідниками модель і схема загального фракційного опромінення малими дозами, яку здійснювали Ви?

5. У таблицях з наведеними результатами роботи вказана загальна кількість лабораторних тварин. Скільки дослідних тварин було в кожній з 6 груп?

Висновок. Дисертація 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» – завершене дослідження, в якому наведено теоретичне узагальнення і експериментальне розв'язання наукового завдання, що полягає у з'ясуванні механізмів розвитку окисно-нітративного стресу у сім'яниках і

сперматозоїдах та порушень їх функціонального стану при поєднаній дії на організм рентгенівського опромінення та нітрату натрію, що у сукупності є суттєвим для розвитку патофізіології.

Дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. відносно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а дисертант заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Головний консультант-експерт відділу
експериментальної нейрохірургії та
клінічної фармакології ДУ «Інститут
нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України»,
доктор медичних наук, професор

Т.В. Звягінцева

Підпис д.мед.н. проф.
Т.В. Звягінцевої
звірено



з наукової роботи
/В.В. Білошицький/