

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Павлова Сергія Борисовича «Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні патологічних процесів», представлену в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті для захисту на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Актуальність теми дисертації. Сучасні досягнення фундаментальних наук і практичної медицини свідчать про те, що в основі реакції макроорганізму на пошкоджуючі фактори будь-якої природи лежить зміна активності фізіологічної системи сполучної тканини (ФССТ), яка регулюється і супроводжується активацією і викидом різних міжклітинних медіаторів. Однак конкретні процеси регулювання на рівні ФССТ залишаються не вивченими.

Дослідження, що рецензується, спрямоване на вивчення взаємозв'язків між цитокіновими регуляторами, деякими гормонами і метаболітами та активністю тромбоцитів у процесах регуляції сполучної тканини (СТ) при різних захворюваннях і патологічних процесах, визначенні критеріїв оцінки функціонального стану СТ і розробки рекомендацій щодо їх використання в клінічній практиці з метою поліпшення діагностики і профілактики захворювань на основі урахування функціонального стану СТ.

Тема дисертаційної роботи Павлова С.Б. відповідає сучасним тенденціям в медико-біологічних наукових розробках, а саме зміщенню напрямку досліджень з вивчення патогенезу окремих нозологій на з'ясування функціонування фізіологічних систем та їх взаємодії в умовах патології.

З огляду на все це, дисертаційна робота Павлова Сергія Борисовича є безумовно актуальною і корисною.

Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами. Безумовно позитивним моментом є той факт, що дисертаційну роботу було виконано в рамках науково-дослідних програм, що виконувались на замовлення МОЗ України для виконання Міжгалузевої Комплексної Програми «Здоров'я нації» на 2002-2011 роки, затвердженої постановою Кабінету Міністрів України від 10 січня 2002 р. № 14, таких як: «Роль міжклітинних медіаторів у патогенезі остеопорозу», 2011-2013 рр.; «Роль системи сполучної тканини у патогенезі специфічних та неспецифічних захворювань», 2008-2010 рр.; «Стан сполучної тканини та особливості її реакції в умовах патології», 2005-2007 рр. Для виконання «Основних наукових напрямів та найважливіших проблем фундаментальних досліджень у галузі природничих, технічних і гуманітарних наук на 2009-2013 роки», затверджених постановою НАН України від 25.02.05 № 5, робота виконувалась за напрямком: «Молекулярні, біохімічні, морфологічні і фізіологічні основи розвитку хвороб людини і розробки методів їх лікування». В усіх темах автор був відповідальним виконавцем.

Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи Павлова С.Б. полягає у тому, що автором наведене теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукової проблеми в галузі патологічної фізіології щодо встановлення загальних патофізіологічних механізмів порушень стану ФССТ як відповіді на пошкодження. Дослідження присвячене вивченню ролі та ступеня участі ФССТ у розвитку патологічних процесів на основі глибокого дослідження взаємовідношень цитокінів та інших молекулярних факторів при ураженнях паренхіматозних органів та кісткової тканини.

Автором одержано нові дані щодо механізмів порушень регуляції ФССТ цитокінами при експериментальному моделюванні патології нирок: встановлена активація регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG та наявність взаємозв'язку з про- та протизапальними цитокінами (позитивна кореляція між RANKL і профібротичним TGF- β 1). Аналогічні дані отримані у хворих на гідронефроз, що підтверджує залучення механізмів регулювання на рівні ФССТ. Виявлені нові патогенетичні механізми порушення стану кісткової тканини та розвитку фіброзу печінки, пов'язані зі зниженням функціональної активності тромбоцитів. Показана взаємодія різних механізмів регуляції ФССТ у розвитку патології органів панкреатодуоденальної зони.

Проведені фундаментальні дослідження висвітлили не тільки особливості формування відповіді СТ при різних захворюваннях і патологічних станах, а, що найголовніше, спільні механізми порушень при формуванні патології різного генезу. Це дало можливість сформулювати загальні принципи її оцінки.

Теоретичне та практичне значення роботи. Автором одержано нові дані, які доповнюють сучасні уявлення щодо ролі ФССТ в патології, окреслюють нові підходи до діагностики, прогнозування та лікування в клінічній практиці, що підтверджується 4-ма патентами України та актами впровадження. Результати дослідження впроваджено у науково-педагогічну роботу на кафедрах низки вищих медичних навчальних закладів 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).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Павлова С.Б. виконана з використанням сучасних методів досліджень (патофізіологічних, біохімічних, імуноферментного аналізу, імунологічних,

гематологічних (агрегатометрія), гістологічних, гістохімічних, електронномікроскопічних, статистичних. Застосовані методики дослідження та експериментальні моделі є сучасними і адекватними поставленим завданням дослідження. Представлені автором положення і висновки відповідають даним, які одержані експериментально і є логічним наслідком результатів досліджень.

Достовірність основних положень та висновків не викликає сумнівів, оскільки вони зроблені на підставі результатів, отриманих у дослідженнях на великій кількості дослідного матеріалу (сироватка крові, сеча, тканини органів). Робота проведена методично правильно, має всі необхідні групи контролю. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація Павлова С.Б побудована за стандартним зразком і повністю за обсягом і змістом відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, 6 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (обсягом 63 сторінки), який містить 547 назв: 149 робіт кирилицею та 398 робіт – латиницею. Дисертаційна робота викладена на 394 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 57 таблицями і 111 рисунками. Текст дисертації, як за змістом, так і редакційно, викладений та оформлений дисертантом якісно.

Характеристика розділів роботи. У вступі автор висвітлює сучасний стан проблеми, обґрунтовує актуальність обраної теми, розкриває зв'язок з науковими програмами, формулює мету та задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, наводить кількість публікацій за темою дисертаційної роботи.

Літературний огляд містить критичний аналіз сучасної літератури та обґрунтовує вибір напрямку дисертаційної роботи. На сучасному рівні наведені дані про патофізіологічні аспекти реакції СТ на пошкодження як фізіологічної системи та особливостей механізмів її участі у формуванні різних патологічних процесів, а також детально окреслена роль порушень регуляторної функції і дисбалансу в системі цитокінів.

У 2-му розділі «**Матеріали та методи**» автором детально наведені об'єкти та методи досліджень, які повністю відповідають завданням роботи. Використані методи відповідають сучасному методичному рівню наукових досліджень в патофізіології. Наведені дані щодо методів статистичного аналізу свідчать про вірогідність отриманих результатів, можливість їх порівняння з літературними даними. Слід відзначити високий рівень забезпечення контролю якості вимірювань, що дало можливість забезпечити їх єдність та порівнянність для всіх моделей дослідження.

Одержані результати власних досліджень логічно та послідовно викладені у 6 розділах. **Розділ 3** присвячений дослідженням рівнів та взаємозв'язків міжклітинних медіаторів, показників метаболізму та морфологічного стану СТ при експериментальному моделюванні ураження нирок та кісткової тканини. Доведено виникнення порушень механізмів регуляції СТ, які здійснюються цитокінами, на рівні ФССТ. Ці зміни захоплюють найбільшу за масою СТ кісткову тканину. При цьому активується регуляторна ланка кісткової тканини цитокінами за шляхом RANK-RANKL-OPG, має місце позитивна кореляція між RANKL та профібротичним TGF- β 1 ($r = 0,61$), TGF- β 1 та адипонектином ($r = 0,47$).

У **розділі 4** «Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини в розвитку патології органів панкреатодуоденальної зони» дисертантом зокрема доведено, що моделювання патології органів панкреатодуоденальної зони та фіброзу печінки призводить до розвитку деструктивно-дистрофічних змін, найбільш виражених в печінці, які супроводжуються підвищенням екскреції оксипроліну з сечею за рахунок

зв'язаної фракції. На основі проведеного експерименту створена схема розвитку пошкоджень та участі у запальній відповіді ФССТ.

У розділі 5 «Функціональна активність тромбоцитарної ланки гемостазу при експериментальному моделюванні порушень стану кісткової тканини та ураження паренхіматозних органів» Павловим С.Б. доведено, що при моделюванні порушень стану кісткової тканини, хронічної патології органів панкреатодуоденальної зони та фіброзу печінки механізми гемостазу впливають на активацію проліферативних процесів в СТ і проявляються зниженням функціональної активності тромбоцитів. Дисертант робить висновок, що механізм впливу реалізується через систему цитокінів, які мають тісні кореляційні зв'язки з функціональною активністю тромбоцитарної ланки гемостазу.

Розділ 6 присвячений дослідженню особливостей цитокінового профілю, показників стану сполучної тканини та її реакції на пошкодження в умовах обструктивних патологічних процесів сечовивідних шляхів (гідронефротична трансформація нирок) та органів панкреатодуоденальної зони. Результати досліджень дозволили автору дійти висновку про те, що оцінка функціонального стану СТ може лежати в основі оцінки ризику розвитку рецидивів та післяопераційних ускладнень запального, деструктивного, системного і поліорганного характеру. У хворих на гідронефроз встановлена активація регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG, що свідчить про залучення механізмів регулювання на рівні ФССТ, у тому числі в кістковій тканині, дисбаланс у системі цитокінів - IL-1RA, IL-17 та вісфатину, а також негативна кореляція між рівнями TGF- β 1 та адипонектину ($r = - 0,29$). Розвиток обструкції на тлі хронічних захворювань органів панкреатодуоденальної зони супроводжувався появою в крові антитіл до атипосих форм колагену, що може вести до порушення репаративної регенерації та розвитку аутоімунних ушкоджень.

Розділ 7 присвячений аналізу кореляційних зв'язків та метааналізу всіх отриманих даних. Була обчислена значна кількість факторів, задіяно кілька

критеріїв їх виділення. На основі факторного аналізу запропоновані три основні групи показників, що віддзеркалюють стереотипні механізми регуляції ФССТ та можуть бути використані для оцінки ступеня участі ФССТ у розвитку патологічних процесів.

У розділі 8 Павлов С.Б. обґрунтував доцільність вивчення функціонального стану СТ в клінічній практиці. Використовуючи отримані результати, автор довів можливість їх застосування в клінічній практиці: підвищення ефективності лікування та прогнозування хронічних захворювань; поліпшення діагностики донозологічних станів, оцінки популяційного здоров'я, моніторингу якості навколишнього середовища.

Розділ «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» містить ґрунтовний аналіз матеріалу проведених досліджень, які дозволили автору на основі одержаних результатів з'ясувати основні ланки патофізіологічних механізмів реакції ФССТ на пошкодження, особливостей механізмів її участі у формуванні різних патологічних процесів та запропонувати новий напрямок досліджень на основі кількісної оцінки функціонального стану СТ.

Висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи повністю відображають результати власних досліджень і витікають із представленого фактичного матеріалу, відповідають меті та задачам дослідження, є цілком виваженими та значущими.

Список використаних джерел повною мірою відображає інформацію з обраного для дисертаційних досліджень наукового напрямку і свідчить про високу професійну ерудицію дисертанта.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За темою дисертаційної роботи 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. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Всі розділи автореферату відображають матеріали дисертаційної роботи, де автором чітко, послідовно у лаконічній формі викладені основні положення, висновки

та одержані результати дослідження. Матеріали дисертаційної роботи Павлова С.Б. пройшли апробацію на конференціях та міжнародних форумах.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації. Автореферат дисертації за змістом і формою відповідає вимогам МОН України і віддзеркалює усі основні положення дисертації.

Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження. Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу в цілому, слід висловити ряд зауважень та побажань:

Назва роботи та задекларована мета дослідження є занадто загальними. Це скоріше декларація напрямку досліджень великого наукового колективу на довгі роки. Для докторської дисертації достатньо було б, наприклад, вивчити механізми розвитку остеопорозу при захворюваннях нирок. Для докторської дисертації матеріалу занадто багато, а для формулювання глобальних висновків – недостатньо. Про останнє свідчить і той факт, що дисертант в обговоренні дуже часто використовує такі слова і словосполучення як «ймовірно», «можна припустити», «може бути», «можливо», що не заважає після цього впевнено писати слово «доведено».

Схема (рис. 7.1) загальної регуляції процесів ремоделювання СТ та енергетичного обміну організму системою міжклітинних медіаторів та гормонів побудована на підставі власних та літературних джерел, треба було б конкретно вказати яких (не всі показники, вказані в схемі, були досліджені автором).

Подекуди зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки.

Слід зазначити, що висловлені зауваження носять рекомендаційний характер і не зменшують актуальності, наукової новизни, теоретичної і практичної цінності роботи. Вони не є принциповими.

При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Чому в метааналіз отриманих даних разом включені як результати експериментальних, так і клінічних досліджень?
2. Ви встановили зниження рівня трансформуючого фактору росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у щурів з ХНН та пояснюєте це наслідком зменшення кількості клітин, що інфільтрують інтерстицій нирки, зменшенням функціонуючих структур органу, здатних експресувати TGF- $\beta 1$. Як Ви вважаєте, з чим пов'язано встановлене Вами зниження вмісту цього цитокіну у щурів експериментальної групи з іммобілізаційним стресом та запаленням?
3. Якими критеріями Ви керувалися при виборі нозологічних одиниць при формуванні досліджуваних груп?
4. З якою метою в експериментальних моделях часто застосовувалось поєднання пошкодження тканин, яке викликає запалення, з застосуванням введення протизапальних глюкокортикоїдів, або з іммобілізаційним стресом?
5. Якими бачаться автору перспективи щодо застосування запропонованого напрямку діагностики (групи показників для оцінки ступеня участі ФССТ) при інших патологічних процесах?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

На підставі вищевикладеного можна дійти висновку, що дисертаційна робота Павлова Сергія Борисовича «Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні патологічних процесів» є завершеною науково-дослідною працею, яка містить наукові положення та науково обґрунтовані висновки, що розв'язують важливу наукову проблему, а саме: з'ясування загальних закономірностей та особливостей механізмів участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні різних патологічних процесів.

За актуальністю, об'ємом, використанням методів досліджень, новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих даних подана

дисертація відповідає пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. та № 656 від 19.08.2015 р., та вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю – 14.03.04 – патологічна фізіологія, а дисертант заслуговує на присвоєння йому наукового ступеня доктора біологічних наук.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри патофізіології

Національного медичного університету

ім. О.О. Богомольця МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

М.В. Кришталь

