

## ВІДГУК

**на дисертаційну роботу Гнатюк Валерії Валеріївни «Циркануальні, вікові та статеві особливості синтезу епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну при гастральних виразках», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія**

**Актуальність теми дисертації.** Загальновідомим є той факт, що виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки робить значний унесок у захворюваність та смертність дорослого населення. Хоча за останні тридцять років зазначені показники суттєво зменшилися, залишається відкритим питання про етіологію та патогенез зазначеного захворювання. Відомо, що виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки є класичним прикладом недуги з сезонними загостреннями, для неї є характерною вікозалежність та більша поширеність в осіб чоловічої статі. Усі ці факти важко пояснити, виходячи з існуючих теорій патогенезу. Так, підраховано, щонайменше половина людської популяції є носіями гелікобактерної інфекції, проте клінічно маніфестні форми гелікобактерної інфекції виявляють у менш ніж 15% носіїв. Якщо вести мову про нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), то у ряді досліджень (зокрема, Yasin I. Tayem et al., 2013) було встановлено, що найчастіше НПЗП призначають узимку та влітку, і їх переважно вживають жінки. З кожним роком знаходять нові докази того, що в етіології захворювання провідну роль відіграють несприятливі умови, поєднання яких у кожному випадку зумовлює розвиток запалення та, як наслідок, морфологічного дефекту слизової шлунка чи 12-палої кишки. Одним з таких факторів може бути порушення рівня продукції мелатоніну внаслідок дії цілого ряду екзо- та ендогенних чинників (професійні шкідливості, пов'язані з порушенням циркадного ритму, стресами, емоційним перевантаженням; порушення сну; старіння; спадкова схильність тощо). Проте, питання про

роль мелатоніну у патогенезі виразкової хвороби залишається вивченим недостатньо, що зумовлює актуальність обраної дисертантом тематики.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дослідження Гнатюк В.В. виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних експериментальних, біохімічних та ряду інших методів, за допомогою яких одержано результати, що відображають роль мелатоніну у розвитку гастральних виразок.

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 описує регуляторну роль пінеального і екстрапінеального мелатоніну у розвитку гастральних виразок, а також патогенетично обґрунтовує їх корекцію з додаванням до стандартної терапії препарату мелатоніну.

**Достовірність і наукова новизна результатів дослідження.** Роботу виконано на достатній для повноцінного статистичного аналізу кількості матеріалу (552 нелінійних білих щурах різної статі та віку), використані методи статистичної обробки адекватні та проведені в повному обсязі.

Наукова новизна полягає в тому, що вперше дано кількісну оцінку вмісту епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну, тестостерону в щурів різної статі та віку в різні сезони року, при гастральних виразках і десинхронозі, уперше проведено дослідження синтезу епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну та чоловічого статевого гормону у щурів різного віку та статі з гастральними виразками на тлі десинхронозу та пінеалектомії і встановлено кореляційний зв'язок між синтезом мелатоніну і тестостерону, визначено напрямок та силу цього зв'язку, уперше за результатами імуногістохімічного дослідження мелатонін- імунопозитивних клітин слизової оболонки шлунка встановлено наявність 3-х типів клітин, які відрізняються за своєю морфологічною будовою та функцією; визначено

зміни їх загальної кількості та співвідношення різних типів клітин при десинхронозі, гастральній виразці, виразковому ураженні шлунка на тлі десинхронозу і пінеалектомії. Експериментально доведено позитивний вплив екзогенного мелатоніну на динаміку репаративних процесів, патогенетично обґрунтовано доцільність його застосування при комплексній терапії виразкової хвороби.

Практична цінність роботи полягає в тому, що отримані результати розширюють наукові уявлення про участь мелатоніну і тестостерону в патогенезі виразкової хвороби шлунка, дають пояснення особливостей виникнення виразкової хвороби саме у чоловіків репродуктивного віку. Показано можливість застосування екзогенного мелатоніну як ефективного компонента у складі комбінованої терапії для лікування виразкової хвороби та профілактики її ускладнень.

**Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукові роботи, зокрема 21 стаття, з яких 3 статті – у виданнях, внесених до наукометричної бази SCOPUS, 14 статей – у наукових фахових виданнях України, 4 статті – у наукових зарубіжних виданнях медичного напрямку, 13 тез – у матеріалах конференцій, конгресів.

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, розділу з описанням матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків і списку літератури, який містить 283 джерел, з яких 84 – латиницею. Дисертаційна робота викладена на 300 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 81 рисунком та 22 таблицями. 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.

В огляді літератури, на який припадає 49 сторінок, автор наводить сучасні уявлення про патогенез виразкової хвороби, роль мелатоніну у розвитку хвороб внутрішніх органів, його медико-біологічне значення та особливості обміну, а також розглядає десинхроноз як основну ланку патогенезу гастральних виразок.

У розділі «Матеріали та методи» автор дає розлогу характеристику використаним експериментальним дослідженням, зокрема у вигляді таблиці наводить розподіл кількості тварин за серіями експерименту, описуються умови утримання тварин та спосіб їх евтаназії, умови проведення дослідження та забору матеріалу. Крім того, описуються методики гістологічного, цитологічного, імуногістохімічного, біохімічного дослідження. В роботі достатньо описано статистичні методи, які використовувалися.

У третьому розділі «Вивчення статевих і вікових особливостей синтезу мелатоніну у щурів» автор наводить данні стосовно циркануальних ритмів вмісту мелатоніну у щурів різного віку та статі, в окремих підрозділах – при світловому десинхронозі, наявності виразки шлунку та при поєднанні цих патогенетичних факторів. Встановлено, що на тлі світлового десинхронозу відбувається зниження вмісту мелатоніну в сироватці крові щурів обох статей усіх вікових груп, особливо виражене при у тварин з виразковим ураженням шлунку.

В наступному розділі наведено інформацію про особливості вмісту тестостерону в сироватці крові у щурів різної статі та віку з урахуванням досліджуваних чинників. Наведено результати, що свідчать про виражену антигонадотропну дію мелатоніну у статевозрілих щурів-самців і водночас про гальмівний вплив високих концентрацій тестостерону на секрецію мелатоніну.

Розділ 5 присвячено вивченню морфологічних особливостей слизової оболонки шлунка, зокрема визначенню характеристик мелатонін-продукуючих клітин в залежності від статі, віку, пори року, наявності світового десинхронозу, локалізації та характеру патологічного процесу. Окрема увага приділена гістологічним та морфометричним змінам слизової шлунку, що розвиваються після пінеалектомії. Отримані данні дали можливість сформулювати 5 та 6 висновки дисертації. Зокрема встановлено, що видалення епіфіза спричиняє компенсаторне підвищення кількості мелатонін-продукуючих клітин як у фундальному (на 39 %), так і в пілоричному (на 35 %) відділах.

В наступному розділі наводяться данні про стан інтенсивності вільнорадикального окиснення та систем антиоксидантного захисту при десинхронозі та експериментальній виразці шлунка. В окремому підрозділі автор вивчає особливості утворення імунокомпетентних клітин у щурів з виразкою шлунка на тлі світлового десинхронозу.

У розділі 7 послідовно обґрунтовується ефективність екзогенного мелатоніну в лікуванні гастральних виразок. Показано, що додавання до стандартної терапії омепразолом екзогенного мелатоніну мало позитивний ефект, що виявляв себе суттєвим покращенням динаміки показників вільнорадикального окиснення, а отже і зменшенням вираженості оксидативного стресу. На цьому фоні пригнічувалися процеси цитолізу, зменшувалася кількість і глибина виразкових дефектів за рахунок стимуляції процесів проліферації мелатонін-продукуючих клітин, утворення слизу і нормалізації місцевого кровообігу.

В наступній главі автор аналізує та узагальнює отримані результати. Кількість висновків у роботі (9) перевищує кількість поставлених завдань (6), що є виправданим, зважаючи на кількість отриманих результатів. 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 підрозділ 1.1 має назву "Сучасні погляди на етіологію і патогенез виразкової хвороби". Звісно, що провести аналіз такої глобальної проблеми на 12 сторінках неможливо та й у цьому не було ніякої необхідності. Зайвою тут була розлога, на двох сторінках, характеристика *Helicobacter pylori* – агента, що не мав жодного стосунку до аспектів виразкової хвороби, які вивчалися автором у своїй роботі.

В роботі широко використовується термін "патологічні стани" як синонімом понять "хвороба" і "патологічний процес". З патофізіологічної точки зору це не є виправданим, оскільки в дисертації вивчалися не статичні, а динамічні явища.

Для доведення робочої гіпотези здається зайвою та частина дисертації, у якій ідеться про імунокомпетентні клітини крові. Адже одержані результати нічого не додають і нічого не спростовують у досить логічній схемі роботи, а лише ставлять безліч запитань: чому, як, навіщо – на які важко дати відповідь. Штучність цієї частини роботи виявляє себе ще й тим, що матеріали дослідження лімфоцитів подаються у тому ж розділі, де мова йде про показники вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту.

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

1. Як впливає з дисертації, у роботі визначався загальний вміст мелатоніну в сироватці крові. У якому співвідношенні містяться тут епіфізарний і екстрапінеальний мелатонін? Чи має екстрапінеальний мелатонін якісь особливості, що стосуються його структури, транспорту, біологічних мішеней, механізмів дії і регуляції секреції?
2. Відомо, що в організмі є два джерела тестостерону: гонади і сітчаста зона кори надниркових залоз. Визначаючи і аналізуючи вміст цього гормону в крові, ви ведете мову тільки про гонадальний андроген. Чи справедливо це? Чи змінюється при ваших моделях рівень тестостерону, що має інше, надниркове, походження?
3. У роботі мова йде про запалення слизової оболонки шлунку, що виникає в процесі утворення гастральних виразок, зумовлених преднізолоном. Як пояснити патогенез цього запалення, якщо відомо, що преднізолон у використаних дозах має універсальну і виражену протизапальну дію?

**Загальний висновок.** Дисертаційна робота Гнатюк Валерії Валеріївни «Циркануальні, вікові та статеві особливості синтезу епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну при гастральних виразках» 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 В.В. Гнатюк відповідає вимогам п. 10 «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 доктора медичних наук за спеціальністю  
14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

д. мед. н., доцент,

доцент кафедри сімейної та соціальної медицини

Сумського державного університету

МОН України

Ю.О. Атаман

Підпис *Атамана Ю.О.*  
Засвідчено  
Сумський державний університет  
*Лавренко ВК*

