

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Гороховського Єгора Юрійовича

«РОЛЬ ІОНІВ Zn^{2+} У ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІНАХ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ТОНКОЇ КИШКИ ЗА ДІЇ

ДИКЛОФЕНАКУ», що подана до захисту у спеціалізовану вчену раду К 35.051.14

при Львівському національному університеті імені Івана Франка

на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю

03.00.13 - фізіологія людини і тварин

1. Актуальність обраної теми.

На теперішній час захворювання органів системи травлення займають третє місце за розповсюдженістю серед інших захворювань. В структурі хвороб системи травлення провідну позицію займають саме запальні захворювання кишечника. Майже 1,5 млн осіб у США та понад 2 млн у Європі страждають від цих хвороб. За даними ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» в Україні за останні 11 років кількість хворих на запальні захворювання кишечника збільшилася вдвічі.

Безперервний, рецидивуючий перебіг цих захворювань із прогресуючим порушенням структури і функцій слизової оболонки кишечника супроводжується значним зниженням якості життя хворих, що ставить хронічні захворювання кишечника в ряд важливих медико-соціальних проблем і передбачає пошук нових напрямків вивчення етіології й патогенезу та удосконалення профілактики й лікування цієї патології. Зоглядаючи на сказане, актуальність дисертаційної роботи не викликає сумніву.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертацію було виконано на кафедрі фізіології Запорізького національного університету в рамках держбюджетної теми «Розробка засобів визначення за допомогою хелантів-хромофорів дії стресових факторів з антропогенним навантаженням на організм людини і тварин» (№ держреєстрації - 0112U003067). Тема дисертації та її уточнена редакція затверджені на засіданні науково-технічної ради Запорізького національного університету (протокол № 3 від 21.12.2009 р. та № 4 від 18.12.2013 р.).

3. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані Гороховським Є.Ю. основні наукові положення та висновки обґрунтовані достатньою кількістю експериментальних досліджень. Досліди проводили на білих нелінійних щурах масою 180-220 г, які утримувались в стандартних умовах віварію. Спочатку автор обрав оптимальну модель альтерації слизової оболонки тонкої кишки. Для

цього він використав антибактеріальний препарат (лінкоміцин), солі важких металів (хлориди ртуті та кадмію), неселективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) (індометацин, диклофенак), цитостатичний засіб (метотрексат). З перерахованих моделей для вивчення ролі іонів Zn^{2+} у регуляції її функціонального стану за умов запальної реакції автор обрав запальну реакцію, індуковану неселективним інгібітором ЦОГ - диклофенаком.

Перераховане вище дозволяє оцінити одержані результати наукового дослідження, основні наукові положення, висновки як обґрунтовані.

4. *Достовірність основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, проведених наукових досліджень та одержаних результатів.*

Сформульовані Гороховським Є.Ю. основні наукові положення та висновки ґрунтуються на використанні адекватних щодо поставлених завдань методів дослідження, зокрема, фізіологічних (моделювання альтерації слизової оболонки тонкої кишки), біохімічних (визначення активності ензимів, концентрації нітритів та іонів Zn^{2+}), фізико-хімічних (визначення концентрації гідропероксидів ліпідів, визначення концентрації іонів Zn^{2+}), морфометричних (мікроморфометричні, цитохімічні), бактеріологічних (визначення складупристінної мікрофлори тонкої кишки) та методів математичної статистики.

Перераховане вище дозволяє оцінити одержані результати, основні наукові положення та висновки глибоких за змістом досліджень, проведених Гороховським Є.Ю. як достовірні.

Дослідження проводили з дотриманням принципів біоетики та правил поводження з лабораторними тваринами (протокол засідання комісії з біоетики біологічного факультету ЗНУ № 1 від 9 грудня 2013 р.).

5. *Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів.*

Вперше експериментально обґрунтовано, що модулювання трансмембранного транспорту іонів Zn^{2+} , здійснене шляхом парентерального уведення іонофору цинку (диетилдитіокарбамату натрію), дозозалежно потенціює негативний вплив блокування циклооксигенази на слизову оболонку дистального відділу тонкої кишки: збільшує площу виразкових уражень та призводить до тривалого зниження її бар'єрної функції.

Показано, що модулювання трансмембранного транспорту іонів Zn^{2+} при порушеній бар'єрній функції епітелію тонкої кишки призводить до збільшення у складі пристінної мікрофлори кількості умовно-патогенної мікрофлори, що є причиною гіперактивації місцевого антибактеріального захисту слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки, тривалого запального процесу та виснаження резервів антиоксидантної системи

тонкої кишки.

6. *Практичне значення одержаних результатів.*

Отримані результати поглиблюють теоретичні уявлення про роль іонів Zn^{2+} як одного з факторів регуляції запальної відповіді в слизовій оболонці дистального відділу тонкої кишки і свідчать про його важливе значення для реалізації механізмів місцевого неспецифічного антибактеріального захисту та підтримки сталого складу пристінної мікрофлори тонкої кишки. Автором обґрунтована модель тимчасового пригнічення місцевого неспецифічного антибактеріального захисту слизової оболонки тонкої кишки, яка реалізується шляхом парентерального уведення іонофору цинку (диетилдитіокарбамату натрію в дозі 400 мг/кг або 1000 мг/кг). Описані дані можуть бути використані для подальшого дослідження впливу різних ендогенних та екзогенних чинників на функціональний стан слизової оболонки тонкої кишки за умов тимчасової функціональної недостатності її антибактеріального захисту.

Гороховський Є.Ю. має два патенти:

- Пат. 65514 Україна, МПК G01N 33/50, G01N33/569. Спосіб визначення катіонних білків у клітинах / Гороховський Є.Ю., Єщенко Ю.В. ; заявник і власник Запорізький національний університет. - № у 201105730; заявл. 06.05.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23.
- Пат. 61047 Україна, МПК G01N 33/50. Спосіб гістобактеріоскопічного дослідження кишки / Гороховський Є.Ю., Єщенко Ю.В. ; заявник і власник Запорізький національний університет. -№ у 201013969; заявл. 23.11.2010; опубл. 11.07.2011, Бюл. № 13.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі Запорізького національного університету та Дніпропетровського національного університету ім. Олеся Гончара.

7. *Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій і опублікованих працях та в авторефераті.*

За результатами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з яких 6 статей: 5 статей у вітчизняних фахових виданнях, у тому числі 2 статті у виданнях, які входять у наукометричні бази даних, 4 тези доповідей у матеріалах наукових конференцій, отримано 2 патенти на корисну модель.

Всі розділи автореферату повторюють матеріали дисертаційної роботи, де автором чітко, послідовно у лаконічній формі викладені основні положення, висновки та одержані результати дослідження. Автореферат дисертації оформлений згідно вимог ДАК України.

Матеріали дисертаційної роботи Гороховського Є.Ю. пройшли апробацію на конференціях.

8. *Структура дисертації.*

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів

досліджень, результатів дослідження з їх обговоренням, узагальнення, списку використаних літературних джерел (351 посилань). Дисертація містить 20 таблиць, 13 рисунків, 20 фотографій. Загальний обсяг роботи становить 182 сторінки, з них основна частина дорівнює 140 сторінкам. У вступі Гороховський Є.Ю. розкриває сутність наукової задачі та її значення для фізіологічної науки, підстави та вихідні дані для розробки обраної теми, обґрунтовує необхідність, доцільність та важливість проведення досліджень, які поглиблюють уявлення про фізіологічні механізми розвитку ушкодження слизової оболонки тонкої кишки за різних етіологічних чинників.

Літературний огляд містить критичний аналіз сучасної літератури та вибір напрямку дисертаційної роботи.

Об'єкти та методи дослідження повністю відповідають основним напрямкам роботи. У дисертаційному дослідженні використані високоінформативні методи: фізіологічні, біохімічні, цитологічні, мікробіологічні та статистичні методи дослідження.

Одержані результати власних експериментальних досліджень логічно та послідовно викладені у 2 розділах. У розділі 3 «Визначення оптимальної моделі альтерації слизової оболонки тонкої кишки щурів» автор на першому етапі експериментальних досліджень визначив оптимальну модель альтерації слизової оболонки тонкої кишки для подальшого вивчення ролі іонів Zn^{2+} у регуляції її функціонального стану за умов запальної реакції. Для цього використовували антибактеріальний препарат (лінкоміцин), солі важких металів (хлориди ртуті та кадмію), неселективні інгібітори ЦОГ (індометацин, диклофенак), цитостатичний засіб (метотрексат).

У розділі 4 «Роль іонів Zn^{2+} у функціональних змінах слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки за дії інгібітору циклооксигеназидиклофенаку» Гороховський Є.Ю. доводить, що модулювання трансмембранного транспорту іонів Zn^{2+} на тлі блокування циклооксигенази збільшує тяжкість структурно-геморагічних ушкоджень слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки та тривалість перебігу запального процесу.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» Гороховський Є.Ю. підводить підсумок важливої за змістом науково-дослідної роботи, а саме, вагомого значення іонів Zn^{2+} як одного з факторів регуляції бар'єрної функції слизової оболонки тонкої кишки. Позитивним є надання автором узагальнюючої схеми. У заключенні автором проведений комплексний аналіз результатів дослідження та порівняння отриманих даних з науковими здобутками інших дослідників.

Сформульовані висновки повністю відображають результати власних досліджень і витікають із представленої фактичного матеріалу.

9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх тісту та оформлення.

Оцінюючи в цілому дисертаційне дослідження позитивно, до роботи є наступні зауваження та запитання дискусійного характеру:

1. Дисертаційна робота має важливе практичне значення, проте в ній відсутні практичні рекомендації.

2. У Вашій роботі багато інформації присвячено ролі мієлопероксидази в ураженні слизової оболонки тонкої кишки та в запальних реакціях організму. Проте одним з неспецифічних показників запальних реакцій в організмі за умов дії уражуючого фактору є зміни в лейкоцитарній формулі крові. Чому Ви не використали цей достатньо простий і недорогий метод та не вивчили лейкограму, що було б показником для оцінки стану імунної системи і запальних процесів за умов диклофенак-індукованих уражень.
3. Висновки дисертаційної роботи перевантажені відсотками і повтором результатів досліджень, на мій погляд висновки повинні бути більш лаконічними та узагальнюючими.
4. У роботі зустрічаються деякі технічні недоліки, зокрема повтори, стилістичні помилки.

Викладені зауваження та запитання не носять принципового характеру, не знижують позитивної оцінки дисертації у цілому, а також розроблених автором основних наукових положень, висновків та одержаних результатів проведених досліджень.

Висновок

Дисертаційна робота Гороховського Єгора Юрійовича «Роль іонів Zn^{2+} у функціональних змінах слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки за дії диклофенаку» є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка містить принципово нові науково обґрунтовані одержані автором результати, що у сукупності висвітлюють конкретне науково-практичне завдання — визначення ролі іонів Zn^{2+} у забезпеченні бар'єрної функції слизової оболонки тонкої кишки.

Дисертація Гороховського Єгора Юрійовича «Роль іонів Zn^{2+} у функціональних змінах слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки за дії диклофенаку» за актуальністю теми, науково-практичним значенням відповідає всім вимогам п. 11, п 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабміну України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 - фізіологія людини і тварин.

Офіційний опонент

Докт. біол. наук, старій, наук, співр.

НДЛ «Фармакології і експериментальної патології»

відділення біологічних і біомедичних технологій

Навчально-наукового центру «Інститут біології»

Київського національного

університету імені Тараса Шевченка

Т.М. Фалалеева

Підпис Фалалеевої Т.М. засвідчую

Директор Навчально-наукового центру

«Інститут біології»

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка,
професор

Л.І. Остапченко