

Відзив офіційного опонента

на дисертаційну роботу **ОТЧИЧ ОКСАНИ ОРЕСТІВНИ**
«ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНА РІВНОВАГА
ЗА ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІО-ЛАЗЕРО-
ОЗОНОТЕРАПІЇ У КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ»,
поданої до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика.

В даний час захворюваність на туберкульоз продовжує залишатися значною медичною і соціальною загрозою, тому проблеми, підняті в дисертаційній роботі Отчич О.О. є **актуальними**. Робота присвячена порушенням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що сприяють виникненню ендогенної метаболічної інтоксикації, можуть зумовлювати фрагментацію протеїнів, підвищувати процеси деструкції мембран і клітин та деградацію біо-макромолекул до молекул середньої маси в крові хворих на туберкульоз легенів. Крім того, у роботі вивчено ефективність застосування традиційних (хіміотерапія) і новітніх (лазеро- і озонотерапія) методів лікування туберкульозу. Для контролю за наслідками такого лікування здобувачка використовувала показники Редокс-статусу в крові хворих.

Робота відповідає **науковій спеціальності** біофізика, хоча в ній значне місце займають також біохімічні дослідження.

Дисертаційну **роботу виконано** в рамках 2-х бюджетних тем на кафедрі біофізики та біоінформатики Львівського національного університету імені Івана Франка. Клінічні дослідження виконані в рамках 2-х бюджетних тем у біохімічній лабораторії ДУ “Львівського науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни МОЗ України”.

Необхідно відзначити, що у 4-х із 6-ти статей у списку робіт за темою дисертації дисертантка є 1-м автором, що свідчить про важливий **особистий внесок** Отчич О.О. у виконання досліджень. Іншим позитивом дисертації є те, що більшість наукових досліджень за темою роботи виконано у тісній співпраці з лабораторією установи МОЗ України, що вказує на науково-практичний аспект проведеного дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертаційна робота Отчич О.О. була націлена на вирішення 2-х головних завдань: 1) дослідити показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги і вмісту молекул середньої маси в крові хворих на туберкульоз легенів; 2) вивчити ефективність хіміотерапії в порівнянні з лазеро- і озонотерапією у лікуванні туберкульозу. Індикаторами такої ефективності слугували показники Редокс-статусу і вміст молекул середньої маси в крові хворих. Застосування таких підходів дозволило обґрунтувати дієвість частотно модульованого He-Ne лазерного випромінювання (100 кГц) і озонованого фізіологічного розчину в концентрації 12 мг/л як ад’ювантного методу лікування. Додатковими критеріями для визначення ефективності озono-лазеротерапії під час

лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень були показники Редокс-статусу і вміст молекул середньої маси в крові хворих.

Для оцінювання **науково-практичного значення роботи** у практичних рекомендаціях дисертанткою запропоновано інтегральний показник “К”, який характеризує порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у крові хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень.

Зауваження до цих підрозділів роботи полягає в тому, що дисертантка недостатньо чітко показала, що нового привнесла її робота у вирішення питання про роль оксидативного стресу в патогенезі туберкульозу. Станом на кінець квітня 2017 р. в інтернеті за ключовими словами «tuberculosis AND oxidative stress» числиться 477 статей. У більшості з них обговорюється доцільність використання показників оксидативного стресу як критеріїв оцінки ефективності хіміотерапії в лікуванні туберкульозу.

Актуальним є також використання лазеротерапії в лікуванні туберкульозу (200 статей станом на кінець квітня 2017 р.). причому значна частина цих статей опублікована індійськими вченими, що може бути зумовлене поширеністю туберкульозу в Індії і Китаї.

Що стосується використання озонотерапії у лікуванні туберкульозу, то в інтернеті нами виявлено лише 22 статті з цікавою географією місць виконання відповідних досліджень. Понад 95% авторів статей працювали в колишньому СРСР, чи зараз працюють у Російській Федерації.

Ще один цікавий аспект, що виник під час аналізу літератури за темою дисертаційної роботи, полягає в тому, що передостання робота у списку статей за ключовими словами «туберкульоз і озонотерапія» опублікована у 2008 році (Платонова та ін., Україна), тоді як остання стаття в цьому списку опублікована аж у 2015 році (Туреччина). Виникає питання - чому не було статей в період часу з 2008 до 2015 р.р.? У зв'язку з цим виникають певні сумніви щодо ефективності застосування озонотерапії в лікуванні туберкульозу, оскільки цим питанням у даний час мало хто займається.

Пошук в інтернеті статей за ключовими словами «туберкульоз і лазеротерапія і озонотерапія» не виявив жодної відповідної інформації. З одного боку, це добре, оскільки може вказувати на новизну підходів, використаних у дисертаційній роботі, тоді як, з іншого боку, це може свідчити про певний науковий тупик у розвитку досліджень, розпочатих у дисертаційній роботі Отчич О.О. Тому виникає питання до здобувачки – чи планується розвивати ці дослідження і яким чином?

У роботі поставлено зрозумілу **мету дослідження**, для досягнення якої авторка роботи запропонувала вирішити **6 головних завдань**, які є достатньо конкретними і забезпечують краще сприйняття результатів роботи.

Під час виконання дисертаційної роботи авторка використала **методи дослідження**, які адекватні спеціальності «біофізика». Крім цих методів, у роботі значне місце займають біохімічні методи дослідження.

Під час обробки одержаних результатів дисертанткою використано цілий комплекс статистичних методів, а саме порівняльний, дисперсійний, кластерний і кореляційний методи аналізу. Завдяки такому аналізу, авторка кількісно оцінила вірогідність взаємозалежності між досліджуваними показниками. Це було непросто зробити, враховуючи дуже велику кількість піддослідних груп пацієнтів – 18! За такої кількості експериментальних груп їх важко порівнювати і навіть тримати постійно в голові під час аналізу матеріалів дисертації (див. Табл. 2.2. на стор. 50 дисертації).

Структура роботи є традиційною. **Зміст роботи** написаний досить детально. Розділ 1 «**Огляд літератури**» (стор. 19-47) містить сучасні дані про основні механізми впливу He-Ne лазерного випромінювання та озонованого фізіологічного розчину на живі організми. Оцінку цього впливу здійснювали на підставі показників перекисного окиснення ліпідів та ефективності функціонування ензиматичної ланки антиоксидантного захисту. Значну увагу тут також приділено ролі молекул середньої маси, як індикатора деструктивних процесів в організмі.

Слід зауважити, що в результатах роботи визначення вмісту молекул середньої маси в крові хворих на туберкульоз займає суттєве місце, тоді як в розділі «**Огляд літератури**» цьому питанню присвячена лише 1 сторінка. Вимагає додаткового пояснення, якими шляхами виникають в організмі ці молекули, чому і наскільки шкідливими вони є для організму, про що може свідчити їх поява в крові пацієнтів. На стор. 14 авторка роботи вживає вираз «деструктивні форми туберкульозу легенів». Питання - чи мають вони безпосереднє відношення до підвищеного рівня молекул середньої маси в крові хворих? На стор. 24-25, говорячи про молекули середньої маси авторка скеровує читача до оглядової статті під номером 231 у списку цитованої літератури, тоді як бажано цитувати першоджерела, щоб зрозуміти, що саме криється за терміном «молекули середньої маси». Питання до авторки – що можна зрозуміти з характеристики молекул середньої маси на стор. 24 «МСМ... здатні з'єднуватися з рецепторами будь-якої клітини і блокувати їх, неадекватно впливаючи на метаболізм та функції клітин» (цитовання за номером 105). Інша цитата щодо молекул середньої маси на стор. 25: «Ендотоксини взаємодіють з певними клітинами та білками плазми крові, в результаті чого вивільняються **безліч**?? активних продуктів». Далі за текстом: «МСМ можна вважати маркером ендогенної інтоксикації, оскільки зростання їхнього вмісту корелює з важкістю стану хворих і ефективністю лікування». Питання до авторки – як «безліч активних продуктів» може бути специфічним маркером. Можна припустити, що вміст МСМ може корелювати з патологічним станом, але називати це маркером неправильно.

Про молекули середньої маси почали активно писати в науковій літературі в кінці 70-х – на початку 80-х років. Пізніше наукові статті на цю тему іноземні автори перестали публікувати, оскільки виглядає, що міжнародні журнали їх не приймають. Проте статті з визначенням вмісту молекул середньої маси продовжують публікуватися в країнах колишнього СРСР, включно з Україною. Зараз, коли активно розвивається протеоміка і

метаболоміка, говорити про молекули середньої маси – це повертатися на 50 років назад. Очевидно, якщо не застосовувати сучасні методи дослідження, це – тупикова гілка в розвитку науки.

Недостатньо уваги в розділі «**Огляд літератури**» приділено проблемі виникнення резистентних до лікування форм туберкульозу, тоді як ця проблема стала однією із найбільш актуальних для характеристики цього захворювання. Тому виникає питання до автора роботи – що відомо про прооксидантно-антиоксидантний статус у хворих на резистентний до ліків туберкульоз, порівняно з таким статусом з хворих з формами, що добре піддаються лікуванню.

У Розділі 2 «**Матеріали і методи дослідження**» (стор. 48-65) детально описані методи, використані в роботі.

Розділ 3 «**Результати експериментальних досліджень**» викладений на стор. 66-129, займаючи 64 сторінки машинопису, що становить основну частину тексту дисертаційної роботи. Усі наведені тут результати дослідження були піддані статистичній обробці.

Розділ 4 «**Аналіз і узагальнення результатів досліджень**» викладений на стор. 130–146, тобто на 17 сторінках. Тут зроблений ґрунтовний аналіз одержаних у роботі результатів, що також свідчить про добре знання автором літератури за проблематикою дисертації. У кінці цього розділу (стор. 144) наведено узагальнювальну схему (Рис. 4.1), яка, однак, є дуже спрощеною і більше нагадує схему дослідження й не зачіпає аналізу механізмів виявлених феноменів. Цю ж схему наведено в авторефераті дисертаційної роботи.

За результатами проведених досліджень автором зроблено **8 висновків**, які є достатньо конкретними і свідчать про великий об'єм виконаної експериментальної роботи. Слід зауважити, що автор роботи дещо зловживає у висновках різноманітними, часто не загально прийнятими, скороченнями, що ускладнює сприйняття змісту висновків. Висновок 4 є недостатньо чітким «... призводить до вірогідних змін досліджуваних показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, проте не відбувається відновлення цієї рівноваги». Необхідно було вказати, про які саме показники йде мова і в чому могло б полягати відновлення зазначеної рівноваги.

Список використаних джерел налічує 345 найменування, із них 238 (переважна більшість) надруковані кирилицею. Хотілося б бачити більше джерел англійською мовою і саме джерел за останні 3-5 років. Очевидно, проблеми, підняті в дисертаційній роботі Отчич О.О., в основному, досліджуються на пострадянському просторі і тому недостатньо статей було надруковано у міжнародних журналах.

У списку тез доповідей на конференціях за результатами дисертаційної роботи наведено лише 2 позиції, одна з яких – це доповідь на конференції молодих вчених.

Висновок. Дисертаційна робота **Отчич Оксани Орестівни «ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНА РІВНОВАГА ЗА ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІО-ЛАЗЕРО-ОЗОНОТЕРАПІЇ У КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ»** за своїм об'ємом та

актуальністю, науково-практичною цінністю, методичним рівнем, проведеним аналізом і зробленими висновками відповідає вимогам ДАК МОН України до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика.

Офіційний опонент,

Завідувач відділу регуляції проліферації клітин та апоптозу
Інституту біології клітини НАН України,
доктор біологічних наук, професор,
член-кореспондент НАН України



Стойка Р.С.

Львів, 2 червня 2017 р.

Підпис члена-кореспондента НАН України Стойки Р.С. засвідчую:
Вчений секретар Інституту біології клітини НАН України,
к.б.н.



Барська М.Л.