

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, заслуженого працівника освіти України, завідувача кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Йолтухівського Михайла Володимировича на дисертацію Буреги Ігоря Юрійовича на тему: «Особливості впливу сироватки крові тварин отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу на рівень сироваткового заліза» (експериментальне дослідження), подану до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія.

1. Актуальність обраної теми дисертації, її зв'язок з державними та галузевими науковими програмами.

Залізо є необхідним елементом з урахуванням включення його у функціональні групи білків, що транспортують кисень, і ферментів, що каталізують реакції генерації енергії та метаболічних процесів. У той же час надлишок вільного заліза призводить до локального пошкодження тканин за рахунок підсилення утворення активних радикалів та активації бактерій, які використовують залізо хазяїна. Суттєво, що безпечний діапазон вмісту заліза в організмі достатньо вузький та жорстко контролюється.

Переважаюча частка необхідного організму заліза надходить із макрофагів при його рециркуляції з еритроцитів. На теперішній час загальноприйнято, що цей процес здійснюється ферропортином, гемовою оксидазою, дуоденальним транспортером бівалентних металів (DMT-1) та регулюється декількома протеїнами (білок спадкового гемохроматозу (HFE), залізовв'язуючі елементи (IRE) та залізовв'язуючий протеїн (IRP)).

Таким чином, абсорбція заліза, його рециркуляція, збереження та утилізація є процесами хоча пов'язаними, але дистанційно віддаленими. Надзвичайно актуальни-

ми є зусилля багатьох дослідників, що спрямовані на вивчення гомеостазу заліза в організмі при анеміях і, перш за все, при найпоширенішій з усіх анемій - залізодефіцитній.

Вважаю, що дисертант І.Ю.Бурега логічно обґрунтував актуальність свого дослідження та вірно вибрав об'єкт дослідження – вплив сироватки крові, отриманої після стимуляції еритропоезу на рівень сироваткового заліза в щурів референтної групи. Саме тому тема дисертації є актуальною і сумнівів не викликає.

Дослідники ключову роль у регуляції надходження заліза в організм надають гормону гепсидину (25-амінокислотний пептид), що синтезується в печінці (Левіна А.А., Казюкова Т.В., Цветаєва Н.В. та ін., 2008; Wei-Na Kong et al., 2008; Wiczorek L., Hirth P., Schöpe K., 1991). Вперше гепсидин було описано Park C.H. зі співавторами у 2001 році (Park Valore E.V., Waring A.J. et al., 2001).

Зв'язок між гепсидином і метаболізмом заліза встановлено у цьому ж 2001 році C.Pigeon зі співавторами (Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B. et al., 2001). Ця дослідницька група довела, що надлишок заліза індукує синтез гепатоцитами гепсидину, який блокує транспорт заліза в еритроцитах, макрофагах, плаценті та в інших типах клітин. Зворотна ситуація виникає при анеміях і гіпоксії. У цих умовах спостерігається зниження експресії гену гепсидину, що призводить до збільшення захоплення заліза як із макрофагів, так і з кишечника (Nicolas G., Chauvet C., Viatte L. et al., 2002; Yoon D., Pastore Y.D., Divoky V. et al., 2006).

Таким чином, була остаточно доведена роль гепсидину в гомеостазі заліза. Гепсидин, діючи на феропортин, пригнічує основні потоки заліза, що прямують в плазму: з дуоденальних епітеліоцитів, які всмоктують залізо з їжі; з макрофагів, які здійснюють поглинання заліза зі зруйнованих еритроцитів та гепатоцитів, які містять запас заліза. Коли концентрація гепсидину низька, залізо у відносно великій кількості надходить у плазму крові. Коли концентрація гепсидину висока, феропортин піддається ендцитозу, а залізо затримується в епітеліоцитах кишки, макрофагах і гепатоцитах.

У природних умовах чинником, що впливає на вироблення гепсидину, є кровотеча й гемолітична анемія, при яких необхідно посилення всмоктування заліза в киш-

ці та вивільнення його з депо. У цьому стані зміни експресії гепсидину мають компенсаторний характер.

Однак у подальшому виявилось, що для зменшення вироблення гепсидину недостатньо самих по собі анемії і тканинної гіпоксії [Pak M., Lopez M., Gabayan V., 2006]. Ефект гіпоксії змінювався інгібіторами еритропоезу. Таким чином, регуляція вироблення гепсидину виявилася пов'язаною з посиленням еритропоезу.

В останній час було відкрито велику кількість чинників, що мають як пряму дію, так і факторів, що не мають безпосереднього впливу на експресію гепсидину, але впливають на нього через еритропоез, що контролюється дією еритропоетину (Mastrogiannaki M., Matak P., Keith B., 2009).

Одним з останніх на сьогоднішній день відкритих тонких гуморальних факторів, що опосередковано впливають на активність метаболізму заліза в організмі є сполука білкового походження еритроферон (Kautz L., Jung G., Nemeth E., 2014). Еритроферон відноситься до гормонів і виробляється еритробластами у відповідь на вплив еритропоетину. Однак необхідна подальша робота для визначення рецептора(ів) еритроферону, а також інших факторів, що контролюють експресію гепсидину та, як наслідок, збереження константи рівня заліза в організмі (Kautz L., Jun G., Erika V., 2014).

Таким чином, гепсидин можна вважати залізорегулюючим гормоном, ключовим посередником анемії хронічних запальних захворювань і "мостом" між природним імунітетом і метаболізм заліза. У майбутньому, очевидно, можна буде використовувати гепсидин і його антагоністи як засіб терапії як при гемохроматозі, так і при анемії запалення, стійкій до еритропоетину.

Варто вказати, що не зважаючи на значний прогрес у вивченні регуляції гомеостазу заліза як в умовах нормальної життєдіяльності, так і при дефіциті заліза або його надмірному вмісті в організмі, деталі механізмів регулювання все ще остаточно не з'ясовано.

Не повністю досліджені особливості рецептора(ів) еритроферону, а також інших факторів, що контролюють експресію гепсидину та, як наслідок, збереження константи рівня заліза в організмі (Kautz L., Jun G., Erika V., 2014).

Усі досягнення не знімають першочерговості вивчення цієї важливої медичної та соціальної проблеми, що може мати пріоритетне значення при розробці методів діагностики, ефективного лікування та профілактики пов'язаних з порушенням регуляції метаболізму заліза станів (KautZ L., Jun G., Erika V., 2014).

Не до кінця вивченими залишаються особливості впливу введеної сироватки крові щурів-донорів, на підвищення вмісту заліза в сироватці крові щурів-реципієнтів в умовах моделювання гіпоксичної гіпоксії, введення еритропоєтину, відтворення стану гемолітичної анемії.

Неузгодженими та неоднозначними є дані про вплив сироватки крові отриманої від еритропоєтинстимульованих тварин на рівень показників заліза, що досліджували в щурів групи «реципієнти» за умов збільшеної кількості заліза та пригніченого еритропоєзу.

Не з'ясовано особливості тривалості змін показників рівня сироваткового заліза, загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові, ненасиченої залізо зв'язуючої здатності сироватки крові, відсотку насичення трансферину в сироватці крові референтної групи щурів після введення їм сироватки крові еритропоєтинстимульованих тварин.

Актуальність даної дисертаційної роботи пояснюється перш за все необхідністю комплексного дослідження факторів небілкової природи, які опосередковано діють на систему гепсидин – рівень заліза.

Наведене свідчить, що питання підняті автором представленої дисертації є актуальними і потребують вирішення.

Метою роботи Буреги Ігоря Юрійовича стало вивчення саме впливу сироватки крові щурів, отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоєзу, на рівень сироваткового заліза у тварин.

Представлена здобувачем наукова робота заслуговує схвалення вже за самою постановкою проблеми. Крім того, відповіді на поставлені в меті роботи фундаментальні питання фізіології здобувач отримав за допомогою досліджень, у котрих об'єднав фізіологічний підхід з біохімічним і математичним методами.

Таким чином, важливість встановлення впливу сироватки крові, отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу, на рівень сироваткового заліза та недостатній рівень вивчення цих питань зумовлюють актуальність представленої до захисту роботи.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нормальної фізіології Запорізького державного медичного університету «Дослідження механізмів метаболізму заліза в умовах стимуляції і пригнічення еритропоезу», (2012-2017, № держ. реєстрації 0107U005121), шифр теми Ін.14.03.03.13/к.. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради Запорізького державного медичного університету МОЗ України (протокол № 8 від 19 березня 2015 р.) та проблемною комісією “Нормальна і патологічна фізіологія” НАМН та МОЗ України (протокол № 5 від 29 січня 2015 р.).

2. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях.

Дослідження виконано на високому науковому рівні. Під час його здійснення отримано науково обґрунтовані теоретичні нові результати, які в сукупності допомагають розв'язати завдання встановлення закономірностей впливів сироватки крові щурів, отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу, на рівень сироваткового заліза у тварин.

Ступінь обґрунтованості та достовірності досліджень підтверджується достатнім обсягом досліджуваного матеріалу (використано кров та сироватку крові 598 білих статевозрілих безпорідних лабораторних щурів самців). При роботі з експериментальними тваринами керувалися «Європейською конвенцією з захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Дослідження затверджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного ме-

дичного університету протокол №2 від 20.03.2014 року та протокол №4 від 03.06.2016 року. Зформовані Буреогою І. Ю. групи спостережень відповідають вимогам репрезентативності та відтворюваності. Вибрані методи дослідження сучасні, високоінформативні й повністю достатні для адекватного вивчення впливу сироватки крові щурів, отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу, на рівень сироваткового заліза в тварин у рамках поставлених у дисертаційній роботі меті й завдань. Отримані результати відповідним чином зафіксовані в первинній науковій документації, ретельно оброблені з використанням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу та узагальнені в дисертації у 19 таблицях, а також 37 рисунках, які повністю відображають обсяг проведених досліджень. Цифрові дані не тільки статистично оброблені, але й достатньо проаналізовані. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Наукові положення та висновки дисертації, що випливають із фактичного матеріалу наукової роботи, є достатньо обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи.

Достовірність наведених результатів дисертаційного дослідження не викликає сумнівів та обґрунтована тим, що всі положення і висновки дисертації сформульовані на підставі аналізу одержаних результатів з використанням великого за обсягом фактичного матеріалу і його коректної статистичної обробки, відповідають поставленим завданням дослідження та мають наукову й практичну цінність.

Новизна проведеного дослідження полягає в тому, що за допомогою адекватних клініко-лабораторних, біохімічних та математичних методів в експерименті досліджено вплив сироватки крові тварин, що отримана за умов попереднього моделювання стану стимуляції чи пригнічення еритропоезу, на зміни рівня сироваткового заліза в референтних тварин. У роботі, на декількох експериментальних моделях, доведено, що сироватка крові, що отримана за умов стимуляції еритропоезу, збільшує вміст сироваткового заліза та при цьому не впливає на еритропоез. Встановлено також, що введення сироватки крові тварин зі стимульованим еритропоезом викли-

кає приріст сироваткового заліза незалежно від потреб організму в залізі. Виявлено, що введення сироватки крові еритропоєтинстимульованих тварин викликає збільшення показників рівня заліза з максимальним приростом на 3-тю добу та подальшим поступовим його зниженням до меж фізіологічної норми на 7-му добу без додаткової корекції.

За результатами проведеного дослідження Бурега І. Ю. опублікував 13 наукових праць. З них 6 статей у фахових виданнях України (5 із них включені до міжнародних наукометричних баз), 7 робіт – у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів з міжнародною участю. Опубліковані наукові праці в достатньому обсязі відображають зміст дисертаційної роботи. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації і досить об'ємно висвітлює дані представленої наукової роботи.

3. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Отримані дисертантом Буреогою І. Ю. дані стосовно впливу сироватки крові, отриманої після стимуляції еритропоезу на рівень сироваткового заліза у щурів, є важливим вкладом у теоретичну гематологію. З нових позицій висвітлені особливості впливу сироватки крові щурів-донорів на вміст заліза в сироватці крові щурів-реципієнтів після моделювання гіпоксичної гіпоксії, введення еритропоєтину, відтворення стану гемолітичної анемії, збільшення кількості заліза та пригнічення еритропоезу.

Надзвичайно важливими є дослідження впливу безбілкової фракції сироватки крові тварин зі змодельованим станом стимуляції еритропоезу на зміни рівня сироваткового заліза, загальну залізовв'язуючу здатність сироватки крові, ненасичену залізовв'язуючу здатність сироватки крові, відсоток насичення трансферину в організмі щурів.

Результати даної дисертаційної роботи є суттєвим внеском в теорію, оскільки демонструють нові закономірності обміну заліза в організмі.

Дисертація Буреги І. Ю. спрямована не тільки на вирішення важливих теоретичних проблем, але й представляє практичне значення оскільки поглиблює сучасні уявлення про дію факторів гуморальної регуляції опосередкованої дії, які запускають каскад змін в системі гепсидин–рівень заліза та впливають на вміст заліза в сироватці крові.

Отримані результати дозволять по-новому оцінити вплив стимуляції та пригнічення еритропоезу на гуморальні механізми регуляції метаболізму заліза в організмі.

Результати дослідження можуть використовуватися в науково-дослідній роботі та навчальному процесі, а також при розробці нових підходів до діагностики та лікування порушень метаболізму заліза в організмі в практичній медицині.

Результати наукової роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах нормальної фізіології Запорізького державного медичного університету, Харківського національного медичного університету, ВДНЗУ “Української медичної стоматологічної академії”, ДЗ “Дніпропетровської медичної академії”, Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, Одеського національного медичного університету, що підтверджується актами впровадження.

4. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації.

Проаналізовані дисертація та автореферат оформлені у відповідності з вимогами до дисертаційних робіт. Дисертація складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, трьох додатків.

У вступі та огляді літератури Бурега І. Ю. визначив актуальність дослідження, сформулював його мету, об’єкт та предмет дослідження, основні завдання, проаналізував 242 джерела літератури, що присвячені сучасним уявленням про вміст заліза в організмі, його всмоктування епітеліоцитами дванадцятипалої кишки, надходження

в кров та клітини, про роль феропортину, гепсидину, трансферину, феритину. Чітко описано також механізми регулювання еритропоезу, поняття про еритрон, стадії еритропоезу. Автор також аргументовано, логічно й переконливо обґрунтовує необхідність виконання даної наукової роботи, актуальність теми дисертації, вибір експериментальних моделей, новизну, теоретичне й практичне значення роботи. Мета й завдання даного дослідження чітко сформульовані, що не викликає заперечень та сумнівів.

У другому розділі “Матеріал та методи дослідження” автором обґрунтовано поділ експериментального матеріалу на групи, представлена характеристика цих груп, описані клініко-лабораторні, біохімічні методи дослідження з визначенням показників кількості ретикулоцитів, еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту, сироваткового заліза, загальної залізов’язуючої здатності сироватки крові, ненасиченої залізов’язуючої здатності сироватки крові, відсоток насичення трансферину та математичний метод для статистичного аналізу з визначенням двостороннього непараметричного критерію Манна-Уїтні, проведенням кореляційного аналізу з використанням критерію Спірмана. Даний розділ проілюстровано сімома таблицями, де показано методи дослідження, які використовували в роботі, загальну кількість тварин за групами та експериментальними моделями, розподіл тварин за групами та термінами спостереження. У цьому розділі також описано експериментальні моделі дослідження: моделювання еритропоетиніндукованої стимуляції еритропоезу шляхом одноразового введення 0,4 мл розчину епобіокрину, моделювання гіпоксичної гіпоксії шляхом поміщення щурів в барокамеру протягом 18 годин з барометричним тиском 460 мм рт. ст., моделювання гемолітичної анемії шляхом одноразового введення 2 % розчину солянокислого фенілгідразину, моделювання посттрансфузійної поліцитемії шляхом одноразового введення в черевну порожнину щурів 80 % еритроцитарної суспензії, моделювання еритропоетиніндукованої стимуляції еритропоезу з подальшим осадженням білків сироватки крові.

Третій – восьмий розділи дисертації присвячені результатам проведеного дослідження.

У третьому розділі, який має назву “Порівняння показників референтної та контрольної груп”, у інтактних тварин були визначені та використовувались для порівняння референтні показники кількості ретикулоцитів, кількості еритроцитів, вміст гемоглобіну, гематокрит, а також загальний вміст сироваткового заліза, показники загальної залізоzv’язуючої здатності сироватки крові, ненасиченої залізоzv’язуючої здатності сироватки крові, та відсоток насичення трансферину. У контрольних групах для кожної експериментальної моделі досліджували ці ж показники крові після здійснення ідентичного протоколу оперативного втручання без впливу досліджуваних факторів. Необхідно зазначити, що дані груп контролю достовірно не відрізнялися від показників тварин референтної групи. Третій розділ ілюстровано вісьмома рисунками.

Четвертий розділ “Експериментальна модель епобіокриніндукованої стимуляції еритропоезу” присвячений дослідженню особливостей динаміки стану еритрона та доставки заліза для забезпечення потреб у цьому елементі в умовах стимульованого Епобіокрином еритропоезу та описанню впливу сироватки крові, в якій був відсутній екзогенний еритропоетин та його метаболіти, отриманої від тварин після епобіокринстимульованого еритропоезу, на функцію зв’язування та переносу заліза в сироватці крові в референтних щурів. Розділ ілюстровано шістьма рисунками. Встановлено, що після введення сироватки крові еритропоетинстимульованих тварин у щурів-реципієнтів, на фоні достовірного підвищення вмісту сироваткового заліза ($86,3 \pm 0,6$ мкмоль/л), загальної залізоzv’язуючої здатності сироватки крові ($122,6 \pm 1,2$ мкмоль/л), ненасиченої залізоzv’язуючої здатності сироватки крові ($47,6 \pm 1$ мкмоль/л), не спостерігалось суттєвих змін кількості ретикулоцитів у порівнянні з контролем, що вказує на відсутність у щурів групи «реципієнти» ознак стимуляції еритропоезу. При цьому встановлено, що введення сироватки крові еритропоетинстимульованих тварин підвищує рівень заліза в експериментальних групах реципієнтів незалежно від стану еритропоезу та потреб організму в залізі.

У п'ятому розділі “Експериментальна модель відтворення стану гіпоксичної гіпоксії” описано результати впливу на тварин групи реципієнтів сироватки крові, отриманої від щурів зі стимульованим гіпоксичною гіпоксією еритропоезом. Розділ ілюстровано сімома рисунками. Проведено дві серії дослідів. У першій з них вивчали вплив ендогенного еритропоетину, виробленого гіпоксичною гіпоксією, на стимуляцію еритропоезу. У другій серії було встановлено дію сироватки крові тварин зі стимульованим гіпоксичною гіпоксією еритропоезом на вміст та транспорт заліза в крові реципієнтів. При цьому встановлено, що на 1-шу добу після перебування в барокамері спостерігались ознаки стимуляції еритропоезу (підвищення кількості ретикулоцитів до $26,1 \pm 0,9\%$ відносно $18,2 \pm 0,7\%$ групи контролю). Загальний вміст кількості еритроцитів, гемоглобіну та гематокрит залишались однаковим в обох піддослідних групах та (кількість еритроцитів – $7,64 \pm 0,4 \times 10^{12}/\text{л}$, вміст гемоглобіну – $155,3 \pm 7,9$ г/л, гематокрит – $43,1 \pm 0,9\%$). Визначено, що після введення через 3 доби після впливу гіпоксичної гіпоксії сироватки крові щурів було значне підвищення кількості ретикулоцитів ($39,1 \pm 0,6\%$ відносно $18,7 \pm 0,7\%$ групи контролю), вміст еритроцитів, гемоглобіну та гематокрит не відрізнявся від референтних показників, достовірно зменшувалися об'єм загального заліза (до $26,3 \pm 1,6$ мкмоль/л), загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові (до $46,9 \pm 1,9$ мкмоль/л), відсоток насичення трансферину до ($55,6 \pm 2,4\%$), збільшувалася ненасичена залізовв'язуюча здатність сироватки крові (до $21,4 \pm 1,7$ мкмоль/л).

У шостому розділі дисертації “Експериментальна модель відтворення стану гемолітичної анемії” наведено результати використання фенілгідразиної моделі гемолітичної анемії. Розділ ілюстровано шістьма рисунками. У групі щурів після одноразового введення 2% розчину солянокислого фенілгідразину на 3-тю добу встановлено ознаки стимуляції еритропоезу та часткового гемолізу (зменшилися кількість ретикулоцитів до $49,2 \pm 1\%$, еритроцитів до $2,81 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$ та гемоглобіну до $48,7 \pm 6,2$ г/л, показник гематокриту до $17,4 \pm 6\%$). При цьому збільшилися вміст сироваткового заліза до $48,5 \pm 1,1$ мкмоль/л, загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові та ненасичена залізовв'язуюча здатність сироватки крові до $78,6 \pm 1,6$ мкмоль/л та до $29,3 \pm 1,2$ мкмоль/л відповідно.

У другій серії експерименту сироватку крові щурів, взятої на 3-тю добу після моделювання стану гемолітичної анемії, ввели тваринам-реципієнтам 1. У цих тварин встановлено підвищення кількості ретикулоцитів до $36,3 \pm 1,1$ %. У показниках кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту достовірних змін не виявлено.

У третій серії експерименту тваринам-реципієнтам 2 вводили сироватку крові від щурів-реципієнтів 1. У цих тварин з 1-ої по 5-ту добу змін в показниках кількості ретикулоцитів, еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту не встановлено. Одночасно збільшилися кількість сироваткового заліза на 1-шу добу до $46,8 \pm 0,9$ мкмоль/л, загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові до $63,1 \pm 1,8$ мкмоль/л.

У сьомому розділі дисертації «Експериментальна модель відтворення стану посттрансфузійної поліцитемії» описано зміни в показниках транспортної функції заліза щурів з пригніченим еритропоезом, який виникав після введення в черевну порожнину щурів 80 % еритроцитарної суспензії. Розділ ілюстровано шістьма рисунками. На 5-ту добу таким щурам було введено сироватку еритропоестинстимульованих тварин (цим тваринам було введено одноразово 0,4 мл розчину Еробіоскрін з розрахунку 150 МО/кг підшкірно). Через добу після введення сироватки крові встановлено зменшення кількості ретикулоцитів (до $3,4 \pm 0,5$ %) та одночасне збільшення кількості еритроцитів (до $13,1 \pm 0,75 \times 10^{12}$ /л), гемоглобіну (до $184,2 \pm 8,2$ г/л), показника гематокриту (до $56,7 \pm 0,5$ %). Збільшувалися загальне залізо крові (до $83,1 \pm 1,4$ мкмоль/л) та загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові (до $96,5 \pm 1,2$ мкмоль/л), насичення трансферину (до $86,1 \pm 2,7$ %). Ненасичена залізо зв'язуюча здатність сироватки крові залишалася зменшеною ($13,3 \pm 9,8$ мкмоль/л).

У восьмому розділі дисертації «Експериментальна модель введення сироватки крові без білкових сполук» описано динаміку показників вмісту заліза сироватки крові в експериментальних групах після введення їм розчину епобіокрину. Розділ ілюстровано шістьма рисунками. Тварини групи донорів (Д) сироватки крові першої серії експерименту мали всі ознаки стимульованого еритропоезу. Результати досліджуваних показників даної серії не мали достовірних розбіжностей з показниками

моделі епобіокриніндукованої стимуляції еритропоезу, результати якої описано в четвертому розділі.

У восьмому розділі висвітлено також динаміку змін показників вмісту заліза сироватки крові у тварин реципієнтної групи після введення їм сироватки крові отриманої за умов моделювання еритропоетиніндукованої стимуляції еритропоезу, що не містила білкових сполук. На 1-шу добу значної різниці в показниках кількості ретикулоцитів, еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту відносно референтної групи не виявлено. Зростали показники сироваткового заліза (до $48,6 \pm 0,9$ мкмоль/л), параметри загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові (до $69,7 \pm 0,7$ мкмоль/л), не насиченої залізовв'язуючої здатності сироватки крові (до $19,5 \pm 0,7$ мкмоль/л), насичення трансферину (до $73,3 \pm 2,5$ %). На 3-тю добу характер змін підсилювався. А до 5-ї доби відбулося повернення показників до початкових показників.

У розділі “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” Бурега І. Ю. з глибоким розумінням та знанням поставлених завдань аналізує отримані результати власних досліджень, порівнює їх з даними інших авторів, звертає увагу на дискусійні питання та адекватно вирішує їх. Варто також вказати, що розділ “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” написаний дисертантом у вигляді наукової дискусії з високим рівнем науково-інформаційного супроводу. При цьому автор дисертації використовує достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури. Даний розділ дисертації представлено кваліфіковано, логічно, обґрунтовано. Цей розділ підтверджує наукову зрілість здобувача. Варто зазначити, що даний розділ повністю відображає та підтверджує наукові положення, які сформульовані дисертантом.

За розділом “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” наведені висновки дисертації. Автор дисертаційного дослідження представив 5 конкретних висновків, які логічні, обґрунтовані й достовірні. Дані висновки є завершенням мети та поставлених завдань дослідження. Варто відмітити, що дисертант зумів надзвичайно об'ємний багатоплановий експериментальний матеріал систематизувати й чітко викласти у висновках. Перед висновками коротко представлено стан виконаної роботи.

Необхідно також зазначити, що між завданнями дисертаційної роботи та висновками розходжень не встановлено.

Список використаних джерел літератури налічує 242 найменування, з яких 28 надруковано кирилицею, 214 – латиницею. Переважна більшість проаналізованих джерел літератури опубліковано за 10 останніх років. Список літератури оформлено згідно сучасних вимог.

У додатках наведено 6 актів впровадження результатів дослідження дисертанта в практику, 12 таблиць результатів дослідження дисертанта, список опублікованих праць за темою дисертації та апробацію результатів дисертаційної роботи.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації та оформлений за сучасними вимогами. Основні наукові положення і висновки дисертації достатньо апробовані на чисельних науково-практичних конференціях, конгресах і з'їздах, де були позитивно схвалені провідними галузевими спеціалістами.

На основі наведено вище можна дійти висновку, що кандидатська дисертація Буреги Ігоря Юрійовича “Особливості впливу сироватки крові тварин отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу на рівень сироваткового заліза” (експериментальне дослідження) за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія повністю відповідає вказаній спеціальності та є завершеною науковою роботою, яка містить наукову новизну, має теоретичне та практичне значення.

5. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані дисертантом дані при виконанні представленої дисертаційної роботи суттєво розширюють сучасні уявлення про вплив сироватки крові щурів, отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу, на рівень сироваткового заліза у тварин і їх доцільно впровадити в навчальний процес вищих медичних навчальних закладів країни при читанні лекцій та проведенні практичних занять на кафедрах нормальної фізіології, гістології, біохімії, гематології

та використати при написанні монографій, підручників, посібників із зазначених вище навчальних дисциплін.

6. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Дисертаційна робота Буреги Ігоря Юрійовича “Особливості впливу сироватки крові тварин отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу на рівень сироваткового заліза” (експериментальне дослідження) є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке в цілому можна оцінити позитивно. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення та обсягу представлена дисертація немає.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на наступне:

1. При аналізі наукових джерел та власних результатів дисертант часто використовує терміни «впливає», «регулює» не вказуючи як конкретно – «підсилює» чи «пригнічує». Це призводить до втрати чіткості й логічної послідовності аргументації.

2. В огляді літератури варто було приділити більшу увагу фактору небілкової природи, який опосередковано діє на систему гепсидин – рівень заліза й призводить до збільшення рівня заліза в сироватці крові в умовах посилення еритропоезу. Адже в дисертаційному дослідженні було проведено окрему серію з введенням щурам-реципієнтам безбілкової фракції сироватки крові щурів-донорів зі стимульованим шляхом введення еритропоєтину еритропоезом.

3. В огляді літератури також варто було приділити більшу увагу Епобіокрину, оскільки була серія експериментів з його використанням.

4. В авторефераті (стор. 8) при описанні серій досліджень з використанням моделі відтворення стану гемолітичної анемії чітко не описано різниці проведення другої та третьої серій. Хоча в дисертації (глава 6) це зроблено коректно.

5. Дисертант інколи використовує складні для сприйняття фрази. Наприклад.

У розділі 3 на сторінці 53: «Для можливості порівняння, відстеження динаміки та виключення впливу операційного стресу, при відтворенні експериментальних моделей, на достовірність результатів досліджень отримані дані співставлялися з даними за умов дотримання ідентичного протоколу експериментальних моделей для кожної з піддослідних груп та обраних термінів спостереження».

У розділі 6 на сторінці 78: «В наступній серії нами була використана найпоширеніша модель компенсаторної стимуляції еритропоезу - відтворення стану гемолітичної анемії для описання зміни досліджуваних показників у щурів групи реципієнти, яким вводили сироватку крові тварин з фенілгідазин-індукованою анемією».

6. Інколи у тексті дисертації зустрічаються друкарські та стилістичні помилки, некоректно побудовані речення, російськомовні слова:

- варто писати мм рт.ст. а не мм.р.ст., ‰ а не ‰;
- у різних місця написано Елобіокрину або Епобіокріну;
- на стор. 95 дисертації використано термін «Костномозковий»;
- у підписах до рис. 3.1 у фрагменті «ЕСББ – введення сироватки без білкових сполук» пропущено «білкових сполук»;
- у розділі 8 (стор. 100) рисунок 8.5 позначено як Рис. 3.36;
- у розділі 8 рисунки 8.1, 8.2 та 8.3 вставлені перед посиланням на них.

Варто ще раз зазначити, що наведені вище зауваження суттєво не зменшують науково-теоретичної та практичної цінності представленої дисертаційної роботи. Більшість зауважень можна пояснити тим, що дисертанту необхідно було в лімітованому об'ємі дисертації описати результати одинадцяти груп тварин - експериментальних, контрольних та референтну.

Вважаю за необхідне отримати від дисертанта відповіді на деякі запитання та обговорити ряд положень дисертації.

1. Як Ви, Ігоре Юрійовичу, можете максимально коротко окреслити невирішені іншими дослідниками питання і визначити своє місце у розв'язанні завдань дисертаційного дослідження?

2. Проілюструйте на що вказують отримані Вами результати з точки зору їх ролі в метаболізмі заліза в організмі.

3. Шановний Ігоре Юрійовичу, коротко опишіть отримані результати під кутом зору університетської програми з фізіології для використання викладачами кафедри нормальної фізіології та студентами медичних ВНЗ.

4. Наскільки отримані у Вашому дослідженні результати можна використати в медичній практиці? Сформулюйте відповідь, яку можна адресувати сімейному лікарю.

7. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Буреги Ігоря Юрійовича “Особливості впливу сироватки крові тварин отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу на рівень сироваткового заліза” (експериментальне дослідження), що виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України, є самостійною, завершеною науково-дослідною роботою, де отримані нові наукові результати, сукупність яких вирішує важливе наукове завдання щодо встановлення впливу сироватки крові щурів, отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу, на рівень сироваткового заліза у тварин і має важливе теоретичне та практичне значення для нормальної фізіології.

Дисертація Буреги Ігоря Юрійовича “Особливості впливу сироватки крові тварин отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу на рівень сироваткового заліза” (експериментальне дослідження) за актуальністю, об’ємом досліджуваного матеріалу, методичним рівнем та новизною одержаних результатів, їх теоретичною та практичною цінністю, повністю відповідає вимогам п.11 “Порядку присудження наукових ступенів” Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року, № 1159 від 30.12.2015 року та № 567 від 27.07.2016 року щодо кандидатських дисертацій), а її автор заслуговує прису-

дження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія.

Завідувач кафедри нормальної фізіології

Вінницького національного медичного

університету ім. М. І Пирогова,

заслужений працівник освіти України,

доктор медичних наук, професор



М. В. Йолтухівський

Підпис професора Йолтухівського М. В. засвідчую

Вчений секретар Вінницького

національного медичного університету

ім. М. І Пирогова, доцент



О. А. Серебреннікова