

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Вастьянова Руслана Сергійовича на дисертаційну роботу БУРЕГИ Ігоря Юрійовича «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 МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота Буреги Ігоря Юрійовича присвячена актуальній проблемі, яка є важливою для фізіології та низки споріднених дисциплін, оскільки відомо значні показники захворюваності населення країни на захворювання системи крові та формування в такого контингенту хворих анемій різного генезу. В цьому аспекті вкрай важливо розуміти метаболізм заліза в організмі, оскільки порушення його вмісту спричиняють розвиток значної кількості патологічних станів та захворювань.

З усіх анемій найпоширенішою є залізодефіцитна анемія, яка становить приблизно 80 % всіх анемій. Відомо, що такий різновид анемії найбільш поширений серед вагітних жінок (реєструється у 90 % випадків) та у дітей віком до 16 років (відзначається приблизно в 70 %). Незважаючи на суттєві досягнення в сучасній діагностиці та розробку нових схем терапії анемій, зазначена проблема дотепер залишається актуальною для сучасної медицини та медичної науки.

Саме тому особливого значення набуває проведення експериментальних досліджень та/або клініко-лабораторних спостережень, спрямованих на визначення резервного потенціалу залізу, яке знаходиться в різних джерелах в організмі людини, з точки зору встановлення ефективності перспективного еритропоезу за умов модуляції вмісту залізу. В цьому аспекті визначною є ідентифікація рецептора(ів) еритроферону, а також інших чиників, що контролюють експресію гепсидину – ключового гормону, який регулює надходження заліза в організм, та, як наслідок цього, збереження постійного

вмісту заліза в організмі. Відзначу, що подібні заходи мають першочергове значення з діагностичної точки зору, а також при розробці патогенетично обґрунтованих схем профілактики лікування станів, пов'язаних з порушенням регуляції метаболізму заліза.

Отже, дисертант при виборі тема та напрямку наукового дослідження визначає, що проблема наукового обґрунтування ефективності еритропоезу з точки зору достатності джерел заліза або попередників його синтезу в організмі людини є важливою для сучасної фізіології людини. Саме такий підхід щодо вирішення наведеної проблеми є вірним, він і пропонується в дисертаційній роботі, яка представлена на офіційний захист. Тому, за моїм переконанням, дисертаційна робота Буреги І.Ю., яка присвячена дослідженню впливу сироватки крові щурів, отриманої за умов модуляції ефективності еритропоезу, на рівень сироваткового заліза у тварин, є актуальною для сучасної фізіології та практично важливою з перспективами клінічного впровадження окремих положень та висновків.

2. Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету «Дослідження механізмів метаболізму заліза в умовах стимуляції і пригнічення еритропоезу», яку протягом останніх 5 років виконує кафедра нормальної фізіології (№ державної реєстрації 0107U005121).

Тему дисертації було затверджено проблемною комісією “Нормальна і патологічна фізіологія” НАМН України та МОЗ України 29 січня 2015 р. (протокол № 5) та вченою радою Запорізького державного медичного університету МОЗ України 19 березня 2015 р. (протокол № 8).

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

Дисертаційна робота виконана на високому науковому та методичному рівнях із залученням сучасних високоінформативних методів дослідження, зокрема, фізіологічних, клініко-

лабораторних, біохімічних та статистичних, які дозволяють повною мірою проаналізувати отримані результати.

Загалом для проведення поглибленого дослідження ефективності гемопоезу за експериментальних умов було використано кров та сироватку крові 598 білих статевозрілих безпородних лабораторних щурів-самців. Всі дослідження були проведені з урахуванням основних вимог фізіологічного дослідження, а також біоетичних норм та принципів. Загальна кількість тварин у групах, число дослідних груп та груп контролю є достатнім для обґрунтування основних положень та висновків дисертації.

Отримані фактичні дані детально проаналізовані і логічно викладені державною мовою та документально підтверджені 19 таблицями та 37 рисунками, що загалом полегшує сприйняття матеріалу та формує уяву про процеси індукованого еритропоезу. Висновки, в кількості 5-ти, є логічно обґрунтованими, базуються на основних положеннях роботи і відповідають сформульованій меті та поставленим завданням дисертації.

Внаслідок проведення наукових автором було отримано низку оригінальних результатів, серед яких слід відзначити наступні, які висвітлюють наукову новизну дисертаційної роботи.

У результаті проведеної роботи автором досліджено, встановлено та описано вплив сироватки крові тварин, що отримана за умов попереднього моделювання стану стимуляції чи пригнічення еритропоезу, на зміни рівня сироваткового заліза в референтних тварин.

Дисертантом вперше доведено, що сироватка крові, яка отримана за умов стимуляції еритропоезу, збільшує вміст сироваткового заліза та при цьому не впливає на вираженість еритропоезу.

За експериментальних умов вперше встановлено, що введення сироватки крові тварин зі стимульованим еритропоезом викликає приріст сироваткового заліза незалежно від потреб організму в залізі.

На підставі низки експериментальних досліджень виявлено, що введення сироватки крові еритропоедин-стимульованих тварин спричиняє 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.

Обґрунтованість основних наукових положень дисертаційної роботи та її висновків базується на глибокому аналізі сучасних вітчизняних та зарубіжних джерел літератури і не підлягають жодному запереченню.

У наведених висновках викладені найбільш важливі наукові результати, одержані у дисертаційному дослідженні, виявлені найбільш суттєві кількісні та якісні характеристики здобутих результатів, із використанням основних постулатів доказової медицини обґрунтована їх достовірність.

Узагальнені дані відповідають отриманому фактичному матеріалу. Сформульовано докладні рекомендації відносно подальшого наукового та практичного використання здобутих результатів.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, які повністю відображають зміст проведеного дослідження, в тому числі 9 самостійних робіт. 6 робіт представлено в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 статей оприлюднені в виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз. В активі автора 7 публікацій – у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів, конгресів з міжнародною участю. В опублікованих роботах та в авторефераті автором повністю відображені результати власних досліджень, які були проведені.

Основні положення роботи цілком докладно та в необхідній мірі представлені та обговорені на науково-практичних конференціях (загалом 7) за фахом виконаної роботи.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи.

Результати дослідження розширюють сучасні знання 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 дозволяють по-новому оцінити вплив стимуляції та пригнічення еритропоезу на гуморальні механізми регуляції метаболізму заліза в організмі.

З теоретичної точки зору важливим є удосконалення знання про ефективність гемопоезу з точки зору модуляції вмісту залізу в організмі людини. Встановлені у роботі дані 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.

Отримані результати дослідження впроваджені в навчальний процес кафедр нормальної фізіології та патологічної фізіології, що підтверджується актами впровадження та використовуються у навчальному процесі і при проведенні наукових досліджень на кафедрах фізіології семи медичних вузів України.

5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень 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)» викладена українською мовою і оформлена відповідно офіційних вимог МОН України (Наказ МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій»).

Дисертація викладена державною мовою на 173 сторінках (з яких 111 сторінок залікового машинописного тексту) та являє собою завершену наукову працю, яка побудована у традиційному стилі і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень та термінів, вступу, огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел, (242) з яких 28 викладені кирилицею і 214 – латиницею, а також трьох додатків, ілюстрована 37 рисунками і 19 таблицями.

Відзначаю високий ступінь якості технічного оформлення роботи, інформативність та чіткість таблиць, які майже не дублюючи текст, мають суттєве власне інформаційне значення, що значно покращує процес ознайомлення з науковою роботою та її аналіз.

У ході розгляду дисертації необхідно акцентувати увагу на наступних важливих моментах.

Анотації, перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів та зміст надають повне уявлення про основні положення дисертації.

У **вступі** переконливо сформульовано актуальність обраної теми з посиланнями на роботи провідних вітчизняних і закордонних фахівців за даною галуззю, чітко визначено мету та завдання дослідження, також приведено всі необхідні складові, що передбачені встановленими вимогами: наукова новизна, практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробація результатів дослідження, публікації та структура дисертації.

У **розділі 1** «Огляд літератури», проведений детальний аналіз сучасної наукової літератури, як вітчизняної так і закордонної, дозволив автору визначити основні напрямки свого дослідження та чітко сформулювати мету та завдання роботи. Підставою для дослідження, за даними літературно-пошукової роботи автора дисертації, є відсутність даних та протиріччя, які виникають у науковому світі щодо визначення рецептора(ів) а також інших факторів, які на пряму та опосередковано контролюють експресію гепсидину та, як наслідок, збереження константи рівня заліза в організмі.

У **другому розділі** «Матеріали та методи дослідження», викладеному на 10 сторінках наведені об'єкт та дизайн дослідження, а також сучасні методи дослідження, які використовувалися у даному експерименті, описує схему експерименту та методики, що використані при виконанні роботи.

Дані розділу **власних досліджень** досить вдало представлені у вигляді окремих розділів. Кожен розділ містить дані одної з запланованих експериментальних моделей які відповідають поставленим завданням. Результати роботи науково грамотно, в логічній послідовності викладені в тексті.

Отримані статистично вірогідні показники досить чітко та презентабельно відображені у діаграмах. Всі цифрові дані у вигляді таблиць винесені у додатки, що дає можливість ознайомитись з ними у повному обсязі. Результати, які наведені в розділах власних досліджень опубліковані в фахових наукових виданнях України та оприлюднені в доповідях на наукових конференціях, з'їздах, конгресах за фахом.

У розділі «Аналіз, обговорення та узагальнення отриманих результатів» відображені узагальнені результати дисертаційної роботи та їх інтерпретація. Проведено співставлення отриманих дисертантом даних із результатами інших авторів, на підставі чого визначається новизна отриманих даних. Після даного розділу наведені висновки дисертаційної роботи, які відображують суть наукової роботи та відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Висновки дисертації складаються з 5 основних положень, які цілком відповідають меті та завданням дослідження, логічно підсумовують аналіз отриманих результатів і не викликають жодних заперечень.

У додатках до дисертації наведені публікації за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації, акти впровадження результатів дисертаційного дослідження у навчальний процес та лекційні курси профільних фізіологічних кафедр вищих державних медичних навчальних закладів України.

В авторефераті наводяться основні дані дисертаційної роботи, його зміст цілком відповідає основним положенням дисертації. Автореферат оформлений згідно з існуючими вимогами МОН України.

6. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертаційної роботи розширюють сучасні уявлення про механізми регуляції метаболізму заліза в організмі залежно від інтенсивності еритропоезу. Описано гуморальну дію сироватки крові, що було взято у тварин після стимуляції та пригнічення еритропоезу, що дозволяє розробити експериментальні підходи стосовно індукції гемопоезу при патологічних умовах. Результати наукових досліджень, приведені в дисертації, авторефераті та наукових публікаціях, в подальшому мають використовуватися у лекційних курсах, під час проведення практичних і лабораторних занять з фізіології, біохімії, гематології, терапевтичних дисциплін у закладах середньої і вищої медичної освіти.

7. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Після ознайомлення дисертаційною роботою та авторефератом вважаю,

що разом із загальною позитивною оцінкою наукової роботи їй притаманні окремі неточності. Тому в мене виникли низка запитань, які мають переважно дискусійний характер. Цікавою є точка зору дисертанта на наступні позиції:

1. Чим Ви керувалися при виборі для експериментальних досліджень п'яти моделей патологічних станів? Чим кожна з них відрізняється одна від іншої?

2. Чи не вважаєте Ви, за умов пригнічення еритропоезу скоріше за все «запускається» механізм еритропоетин-синтезуючої функції нирок, що може слугувати компенсаторним механізмом в разі гіпоксії? Питання виникло через те, що Ви вважаєте первинним підвищення рівня сироваткового заліза.

3. Як Ви пояснюєте небілковий механізм підвищення вмісту заліза за умов стимуляції еритропоезу?

Разом з цим в дисертаційній роботі є окремі помилки, стилістичні непорозумілості, а саме:

1. На сторінці 59, 88, 90, 106, 107, 108 зустрічаються невдалі громіздкі речення.

2. Для поліпшення візуального сприйняття можливо потрібно було би подати діаграми у кольорі.

3. Вважаю, що слід було вказати метод евтаназії тварин по закінченню досліду.

4. На рисунках 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 та подібних стовпчики різних дослідних груп (загалом 5) слід було би подати у різному кольорі.

5. На таких рисунках вважаю необов'язковим дублювати абсолютні показники понад кожним стовпчиком, оскільки вони вираховуються із показників відповідної вісі. Це можливо було би замінити показниками вірогідності отриманих результатів, які відсутні на рисунках, але описані в тексті.

6. У розділах власних досліджень наведені однотипні рисунки, яких забагато. Вважаю що частину отриманих даних для кращого їх розуміння можливо було би представити у вигляді таблиць.

Представлені зауваження є звичайними для наукових робіт подібного характеру, не є суттєвими та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

8. 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)» є кваліфікаційною завершеною науковою працею, в якій вирішена актуальна задача нормальної фізіології щодо вивчення впливу сироватки крові щурів, отриманої за умов попереднього моделювання стану стимуляції та пригнічення еритропоезу, на рівень сироваткового заліза у тварин.

Робота містить незахищені наукові положення та суттєву наукову новизну, має важливе значення для прогностичної оцінки функціональної активності систем гемостазу та механізмів регуляції вмісту заліза в сироватці крові.

За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, об'ємом, методологічним і методичним рівнями, теоретичною і практичною значущістю, об'єктивністю і обґрунтованістю висновків робота повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія, а її автор цілком заслуговує присудження даного наукового ступеня.

Офіційний опонент

завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького національного медичного університету МОЗ України доктор медичних наук, професор



Вастьянов Р. С.

Підпис професора Вастьянова засвідчує
Вчений секретар ОНМедУ, професор

Холодкова О.Л.