

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора Резнікова Олександра Григоровича на дисертаційну роботу Тірон Оксани Іванівни «Патофізіологічні механізми термічних уражень щитоподібної залози при термічній травмі та їх експериментальна фармакотерапія», подану до спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 Одеського національного медичного університету МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

Ступінь актуальності обраної теми

Щитоподібна залоза виконує в організмі найважливішу життєзабезпечуючу функцію в якості регулятора метаболічних процесів, перш за все, окислювального фосфорилування глюкози в мітохондріях і генерації енергетичних субстанцій. Ймовірно, немає такої сфери нервової та гормональної регуляції, куди б не долучались гормони ЩЗ – тироксин і трийодтиронін. Вони стимулюють симпатичну нервову систему, відповідають разом з адреналіном за терморегуляцію, і взагалі критично впливають на усі види обміну речовин, імунну систему, систему крові тощо. Тому не дивно, що будь-яке порушення гомеостазу миттєво змінює секрецію тиреоїдних гормонів, що має неабияке значення як для розвитку патологічних процесів, так і для формування адаптації організму до дії патогенних чинників. Це стосується і такої тяжкої патології як опікова хвороба. Тому неможливо вивчати патогенез опікової хвороби і розробляти методи її лікування, ігноруючи зміни стану щитоподібної залози.

За даними ВООЗ, у мирний час на термічні ураження припадає 6 % від усіх травм. Але під час війни, яку зараз переживає Україна внаслідок російської агресії, цей відсоток збільшується у рази.

Не можна стверджувати, що стан щитоподібної залози при опіковій хворобі залишався поза увагою дослідників. Проте досить зазирнути в бази даних PubMed чи Web of Science, щоб переконатись у тому, що інформація стосовно морфологічного та гормонального стану залози при опіках у людини

і тварин вкрай обмежена. До того ж механізми структурно-функціональних перебудов цієї залози залишались нез'ясованими. Набагато детальніше досліджено патофізіологію опікової хвороби (див. огляди Kesk M et al., 2009; Bugess et al., 2022; Zvierello et al., 2023 та ін.). Але й тут є чимало білих плям. Зокрема, немає ясності які зміни ендокринних органів віддзеркалюють пошкоджуючі, а які – компенсаторно-приспосувальні механізми у патогенезі опікової хвороби.

За етіологією, термічні опіки складають 90 %. Отже, авторка вдало обрала для моделювання саме термічну травму.

Зважаючи на викладені міркування, обрану здобувачкою тему докторської дисертації слід вважати актуальною.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі О.І. Тірон, ґрунтуються на аналізі сучасного стану проблеми, адекватному виборі сучасних різноманітних методів дослідження, достатній кількості експериментів і кількості тварин у групах з урахуванням вимог біоетики, на інтерпретації отриманих результатів та їх узагальненні. Їх достовірність забезпечена правильним дизайном експериментів, високим науково-методичним рівнем, документуванням результатів дослідів гістограмами, численними мікрофотографіями гістологічних препаратів і електронної мікроскопії, статистичним обробленням отриманих даних з використанням відповідних комп'ютерних програм.

Відповідність дисертації встановленим вимогам та дотримання академічної доброчесності

В роботі представлені власні ідеї авторкаа, підтверджені власними експериментами і наявністю публікацій у фахових вітчизняних і закордонних рецензованих наукових журналах, що входять до наукометричних баз та

індексуються в Scopus і Web of Science. Ознак академічного плагіату, запозичень, фальсифікації чи інших порушень при знайомстві з роботою не виявлено. Оригінальність тексту становить 92,21%. Дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

Дисертація відповідає встановленим вимогам щодо завершеності, структури, актуальності, новизни. Вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, шести розділів власних експериментальних досліджень, розділу обговорення та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків (актів впровадження і відомостей про апробацію результатів досліджень). Список використаних джерел літератури складений згідно із встановленими вимогами. За темою і змістом дисертація О.І. Тірон відповідає спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту реферату й основних положень дисертації

Власне текст дисертації викладений на 365 сторінках, перелік літератури займає 53 стор., додатки (таблиці, акти впровадження) - 67 стор. Перелік використаних джерел містить 479 найменувань (із них 345 — англomовних). Дисертація ілюстрована 63 таблицями та 108 рисунками.

У «Вступі» дисертанткою визначена загальнотеоретична важливість дослідження патофізіологічних механізмів ураження щитоподібної залози при термічному опіку шкіри та медико-соціальна значимість проблеми розроблення схем комплексної, патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції означеного патологічного стану. Авторка об'єктивно висвітлює існуючі суперечливі моменти в сучасній комбустіології, особливо ті, які торкаються різних боків термічного ураження органів ендокринної системи. Сформульована мета роботи, а також 10 конкретних завдань, вирішення яких забезпечить, на думку авторкаа, досягнення цієї мети. У «Вступі» також

характеризується об'єкт і предмет дослідження, наукова новизна і практичне значення одержаних результатів, а також особистий внесок дисертанта у виконання та узагальнення результатів досліджень.

В першому розділі роботи – огляді літератури, який має чотири підрозділи, наведені дані сучасних наукових джерел стосовно патофізіологічних механізмів опікової хвороби. Особлива увага приділяється перебігу післяопікового періоду, в динаміці якого відбуваються численні патобіхімічні, патофізіологічні, патоморфологічні процеси. Аналіз літературних джерел стосовно механізмів термічного ураження клітин викладено з високим рівнем деталізації.

Дисертантка в огляді зазначила, що за умов термічного опіку шкіри щитоподібна залоза підпадає під руйнівний опіковий вплив, наслідком чого є розвиток тиреоїдної дисфункції, патофізіологічні механізми якої є ще неостаточно досліджені. Вона розкриває тему щодо можливостей й механізмів реалізації відновлення функціональної активності щитоподібної залози при різному генезі її уражень та обґрунтовує положення стосовно важливості дослідження морфо-функціональних змін в залозі після термічних опіків шкіри в якості провідних у розробці ефективних схем фармакологічної корекції тиреоїдної дисфункції. Дисертантка припускає, що використання в комплексній схемі вітчизняних гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і гекотону (HAES-LX-5 %) має патогенетичне підґрунтя та є перспективним не лише при опіковому ураженні організм в цілому, але й при пошкодженні функції щитоподібної залози.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» описано дизайн проведеного дослідження, визначені його етапи. Надана характеристика груп дослідження. Авторка дисертації наводить методику моделювання опікового ураження шкіри, особливості отримання експериментального матеріалу, характеризує сформовані експериментальні групи та з'ясовує особливості проведення патоморфологічних та патофізіологічних досліджень.

Робота виконана за умов хронічного експерименту відповідно до існуючих біотичних вимог, на достатній кількості експериментальних тварин. У роботі застосовані сучасні патофізіологічні, цитометричні, гістологічні, електронно-мікроскопічні, імунологічні, лабораторні, біохімічні та фармакологічні методи, що викладені в достатньому обсязі. Зокрема, застосовано гістологічне, морфометричне, електрономікроскопічне дослідження, лазерна протокова цитометрія, імуноферментний аналіз вмісту гормонів у сироватці крові, визначення продуктів і ферментів перекисного окислювання ліпідів, тощо. Детально зазначені методи статистичної обробки одержаних результатів.

Третій розділ дисертаційної роботи стосується дослідження патогенетичної значущості внутрішньоклітинних процесів фрагментації ДНК та апоптозу клітин щитоподібної залози при опіку шкіри та впливу на вказані процеси інфузійного введення гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротейну з сорбітолом і гекотону. На підставі численного фактичного матеріалу наведено основні патофізіологічні механізми тиреоїдної дисфункції при термічному опіку шкіри. Також наведено дані протокової ДНК-цитометрії, які висвітлюють динаміку змін показників клітинного циклу щитоподібної залози щурів протягом 30-денного післяопікового періоду та вплив на обрані параметри клітинної активності застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів. Отримані дані підтверджуються графічним зображенням ДНК-гістограм ядерної суспензії клітин щитоподібної залози протягом означеного післяопікового періоду, на яких чітко можна побачити прогресування фрагментації молекул ДНК та посилення апоптозу тироцитів в динаміці досліду. Отже, пригнічення синтезу ДНК та посилене його руйнування в клітинах щитоподібної залози разом із прискореним апоптозом, за думкою дисертантки, є одним із патофізіологічних механізмів, які детермінують тиреоїдну дисфункцію при опіковому ураженні шкіри.

Детально проаналізовано динаміку відновлення обраних для дослідження інтервалів клітинного циклу щитоподібної залози внаслідок 7-

данного інфузійного введення фізіологічного розчину та гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і гекотону, що дозволило встановити більш виражену протиопікову ефективність розчину Гекотону, яка характеризувалася прискоренням синтезу та пригніченням фрагментації ДНК і запобіганням апоптозу.

Четвертий розділ присвячений висвітленню результатів патоморфологічного дослідження паренхіми щитоподібної залози та оточуючих тканин при термічному опіку шкіри та вплив на внутрішньоклітинні зміни інфузійного введення фізіологічного розчину та означених гіперосмолярних колоїдних розчинів. Відзначу методологічну коректність цієї частини дослідження – спочатку авторкою проведено з'ясування впливу обраних інфузійних розчинів на тироцити та сумісні тканини інтактної щитоподібної залози, а потім при опіку шкіри. Візуальна мікроскопія при цьому доповнюється даними електронної мікроскопії, що в динаміці 30-денного післяопікового ураження шкіри дозволило чітко встановити мікроскопічні та ультрамікроскопічні ознаки ураження паренхіми тироцитів та оточуючих тканини внаслідок термічного впливу.

Після встановлення індиферентності впливу обраних розчинів на внутрішньоклітинну активність тироцитів інтактної щитоподібної залози дисертанткою ретельно простежено внутрішньоклітинні та судинні зміни в динаміці післяопікового періоду. Виявлено, що внутрішньоклітинні зміни та зміни судинного русла щитоподібної залози відбуваються за компенсаторно-приспосувальним, деструктивним, регенераторним та виснажуючим різновидами механізмів протягом 30 діб після опіку шкіри.

Продемонстровано, що термозахисні ефекти гіперосмолярних колоїдних розчинів виявилися співставними переважно у вигляді зменшення дистрофічних і деструктивних змін клітин стінок судин та стінок фолікулів з відновленням морфологічної структури компонентів органу протягом всього досліджу. Авторка дисертації вважає гальмування генералізованої катаболічної реакції та розвиток мембранопротекторного ефекту під впливом розчинів

лактопротеїну з сорбітолом і гекотону можливим механізмом реалізації їхньої захисної дії.

У п'ятому розділі оприлюднені результати дослідження концентрації гормонів, які синтезуються аденогіпофізом, щитоподібною та паращитоподібною залозами і наднирниковою залозою в динаміці відтвореної термічної травми шкіри.. Дисертантка наводить дані, які характеризують зміни секреторної активності вказаних залоз внутрішньої секреції після термічного опіку шкіри.

Цікавими вважаю дані стосовно гіпофункції щитоподібної залози та гіперфункції паращитоподібної залози, а також гіперактивації гормональної активності клубочкового та пучкового шарів кори надниркових залоз разом із пригніченням гормональної активності їхнього сітчастого шару, які розкривають компенсаторно-приспосувальні зміни в організмі протягом післяопікового періоду та висвітлюють функціональну неспроможність ендокринної системи організму в цьому та щитоподібної залози зокрема компенсувати уражуючий термічний вплив та ініційованих ним низку патофізіологічних реакцій.

У шостому розділі висвітлено результати, які свідчать про патогенетичний внесок пероксидних механізмів у дисфункцію щитоподібної залози при опіковому ураженні шкіри. Простежено процеси перекисного окислення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту в тканині щитоподібної залози, у крові та в еритроцитах, а також у тканині підшлункової залози та печінки протягом 30-денного післяопікового періоду, а також вплив на виявлені пероксидні зміни інфузійного введення фізіологічного розчину.

Показано, що до патогенезу опікової хвороби залучені процеси вільнорадикального ураження паренхіми щитоподібної та підшлункової залози, печінки, крові та еритроцитів з одночасним пригніченням антиоксидантної активності, що, будучи типовим патофізіологічним механізмом загибелі клітин, висвітлює системність термічного ураження.

У цьому розділі представлені результати дослідження зв'язку між впливом термічного чинника та особливостями концентрації холестерину і фосфоліпідів в еритроцитах, а також функціонуванням нирок. Дисертанткою додатково до вільнорадикального механізму загибелі еритроцитів доведено ураження їхніх мембран через зміни інтегральних показників перекисної резистентності еритроцитів та сумарної пероксидазної активності плазми крові, а також через зменшення в них вмісту фосфоліпідів.

Отримані дані засвідчують також формування ниркової дисфункції протягом післяопікового періоду, яка характеризується прискоренням процесів ліпопероксидації та пригнічення антиоксидантної активності в паренхімі нирок, а також порушенням їхньої вивідної та фільтраційної функцій.

Резюмуючи наведені в даному розділі дисертації результати, авторка формулює концепцію дизрегуляції органів та систем при опіковій хворобі, важливою ланкою якої є щитоподібна залоза.

Восьмий розділ присвячений патогенетичному обґрунтуванню інфузійного введення лактопротеїну з сорбітолом і гекотону для фармакологічної корекції патології щитоподібної залози при термічній травмі шкіри. Авторкою за усіма дослідженими критеріями визначено ефективність розчинів лактопротеїну з сорбітолом і гекотону в корекції термоіндукованих порушень і доведено їх терапевтичну ефективність.

Розділ 9 містить аналіз та узагальнення отриманих у дисертації даних. У цьому розділі авторка зі знанням предмету аналізує результати дослідження системних патофізіологічних механізмів ініційованої опіком шкіри дисфункції щитоподібної залози. Вона відзначає багатобічність патогенетичних механізмів тиреоїдної дисфункції та дизрегуляції органів та систем при ураженні щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри.

Застосовуючи системний підхід для вивчення патогенетичних механізмів ініційованих опіком шкіри тиреоїдної дисфункції, авторка конкретизує уявлення про розвиток ініційованих впливом первинного альтеруючого термічного чинника складних, каскадних, багатокomпонентних

патоморфологічних, патобіохімічних і патофізіологічних реакцій, порушення процесів регуляції та формування дезінтеграції систем та органів, що, безумовно, потребує урахування при визначенні ефективності нових схем патогенетично обґрунтованої корекції опікової хвороби.

Робота завершується десятима висновками, які досить докладно підсумовують отримані дані і відповідають змісту дисертації.

Докторська дисертація О.І. Тірон має завершений вигляд. Реферат дисертації містить її основні положення.

Перелік використаних джерел складається з 479 найменувань (із них 345 — англomовних). Дисертація ілюстрована 63 таблицями та 108 рисунками. Особливо позитивне враження справляє чудова якість численних гістологічних та електронно-мікроскопічних препаратів, які документують результати роботи.

Наукова новизна отриманих результатів

Перш за все, новизна дисертації О.І. Тірон визначається співставленням індукованих опіком шкіри змін у структурі та функції щитоподібної залози зі змінами в інших органах в динаміці часу протягом місяця, що дозволяє оцінювати стан щитоподібної залози в аспекті відповіді цілого організму на термічну травму. Новими результатами є отримані здобувачкою дані про зміни клітинного циклу, апоптозу, електрономікроскопічні ознаки деструкції та відновлення будови щитоподібної залози. Уперше доведено, що під впливом вітчизняних інфузійних гіперосмолярних розчинів лактопротейну з сорбітолом або гекотону відбувається відновлення морфологічного стану щитоподібної залози, що є ґрунтом для їх застосування при досліджуваній патології. Новим слід визнати і демонстрацію стадійності гістологічних і ультрамікроскопічних змін тироцитів, стромального компонента щитоподібної залози та будови кровоносних судин у динаміці післяопікового періоду.

Результати досліджень О.І. Тірон доповнюють існуючі дані, які характеризують функціональний стан щитоподібної залози у співставленні з

функціональними змінами секреції інших гормонів – статевих, адренкортикальних, гормона паращитоподібних залоз. Вони розширюють інформацію про різні ланки оксидантного стресу та антиоксидантного захисту як щитоподібної залози, так і інших органів і тканин – нирок, печінки, підшлункової залози, еритроцитів. Новим є положення про те, що досліджені інфузійні розчини в умовах експерименту відновлюють гормональний профіль тварин і що обидва розчини однаково ефективні у відновленні функції щитоподібної залози. Також показано, що обидва розчини ефективні у відновленні низки біохімічних показників у печінці, нирках, підшлункової залози (пероксидації ліпідів, фосфоліпідних компонентів клітинних мембран).

Таким чином, дослідження О.І. Тірон мають достатній ступінь новизни, що є одним з основних критеріїв оцінки якості докторської дисертації.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертаційного дослідження повністю опубліковані у 54 наукових працях, в т.ч. 24 статті, з них 23 статті у фахових виданнях України (7 — у виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science, та 6 — у виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази SCOPUS), 1 стаття в іноземному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 30 тез доповідей на конференціях за фахом роботи.

Практичне значення отриманих результатів

У дисертації наведено експериментальні докази коригуючої дії гіперосмолярних колоїдних розчинів вітчизняного виробництва — лактопротейну з сорбітолом і гексону щодо морфологічних, морфометричних характеристик щитоподібної залози та інших життєво важливих органів, гормонального профілю, стану перекисного окислювання ліпідів та інших досліджених показників при опіковій хворобі. Результати роботи патогенетично обґрунтовують лікувальні заходи із застосуванням означених

розчинів. Основні положення дисертації впроваджено у викладання патологічної фізіології у вищих учбових закладах країни, що підтверджено відповідними актами.

Зауваження щодо змісту дисертації

У роботі присутні деякі невдалі вирази. До прикладу, авторка використовує словосполучення «патологічна дисрегуляція (або дисфункція)», це тавтологія. Вираз «термічне ураження ЦЗ» також є невдалим, бо це вторинна реакція залози, а не пряме пошкодження (с. 4).

Здобувачці належить авторство 14 публікацій, що індексуються наукометричними базами Scopus або Web of Sci, усі в українських журналах і відносяться до четвертого квартилю. За винятком однієї статті, усі в двох журналах, що видаються університетами Вінниці та Полтави. Отриманий здобувачкою матеріал є значною мірою цікавий і заслуговує на більш широке оприлюднення результатів, зокрема, за кордоном.

Твердження, що вперше доведено розвиток ниркової дисфункції у динаміці післяопікового періоду, зокрема порушення фільтраційної функції нирок(с. 9, 45), є дещо перебільшеним, існує чимало таких даних в експериментальних і клінічних роботах. Так само є перебільшенням висновок, що «уперше доведено патогенетичну значущість порушення активності функціональної системи «перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантний захист» при опіковій хворобі (стор. 9). Скоріш за все, доцільно вказати, що отримані авторкою дані доповнюють концепцію про патогенетичну значущість оксидантного стресу.

Використані в дослідженні імуноферментні набори для визначення вмісту ЛГ, ФСГ і ТТГ в крові призначені для людини. Але антигенні властивості цих гормонів мають видові відмінності, через що не зовсім коректно використовувати «людські» набори для дослідів на щурах. Отримані дані доцільно розглядати як відносні, а не абсолютні.

Висловлені зауваження аж ніяк не компроментують працю О.І. Тирон і можуть слугувати предметом дискусії.

У процесі ознайомлення з роботою виникли деякі **дискусійні питання**.

1. Щитоподібна залоза є джерелом не тільки тироксину та йодтироніну, а також і тирокальцитоніну, що його виробляють С-клітини, розташовані під базальною мембраною тиреоцитів або між фолікулами. Що відомо про функціональний стан цих клітин при опіковій хворобі?

2. Позитивний вплив досліджених інфузійних розчинів на морфофункціональний стан щитоподібної залози є прямим чи опосередкованим покращенням стану всього організму?

3. Які механізми реалізації відновлювального ефекту застосованих інфузійних розчинів при опіку шкіри?

Загальний висновок

Дисертаційна робота Тирон Оксани Іванівни «Патофізіологічні механізми термічних уражень щитоподібної залози при термічній травмі та їх експериментальна фармакотерапія», подана до спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 Одеського національного медичного університету МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, є завершеним науковим дослідженням, яке на експериментальній моделі термічного опіку шкіри вирішує важливу проблему – розкриття патогенезу порушень щитоподібної залози при опіковій хворобі і доцільності застосування інфузійних розчинів лактопротейну з сорбітолом та гекотону. За актуальністю, науковим рівнем виконаних досліджень, достовірністю та ступеню обґрунтованості наукових положень та висновків, новизною та практичним значенням, повнотою викладення у наукових публікаціях, дисертація відповідає вимогам, що ставляться до докторських дисертацій у пунктах 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеню доктора наук», затвердженого постановою КМУ №1197 від 17.11.21.

Авторка дисертації Тірон Оксан Іванівна заслуговує на присудження наукового ступеню доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент,

Доктор медичних наук, професор,

член-кореспондент НАН України, академік НАМН України,

Заслужений діяч науки і техніки України,

завідувач відділу ендокринології репродукції

і адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Олександр РЕЗНІКОВ



Державна установа		
ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН		
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ		
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ		
Паспортний підпис	<i>Резнікова Оксана</i>	Засвідчую
Інспектор з кадрів	<i>Вайс</i>	
04	03	2015 р.