

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора Нетюхайло Лілії Григорівни, професора кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України на дисертаційну роботу Тірон Оксани Іванівни «Патофізіологічні механізми 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

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Актуальність наукової теми дисертаційної роботи Тірон Оксани Іванівни є значною за сучасним умов життя нашої країни та пояснюється стабільно високими показниками надходження пацієнтів із опіками шкіри різного ступеня вираженості до хірургічних, комбустіологічних або інших відділень закладів охорони здоров'я.

Сучасні тенденції до глобалізму, урбанізації та почастищення військових конфліктів сприяють зростанню актуальності проблеми опікової хвороби. Більше того, актуальність обраної теми дисертаційної роботи суттєво зросла протягом триваючої три роки повномасштабної агресії ворога проти нашої країни через суттєве зростання кількості поранених військовослужбовців та громадянського населення з термічним опіками шкіри та всього організму.

Відзначу, що опікові ураження ініціюють каскад метаболічних, морфологічних, біохімічних, функціональних та структурних змін, відомий як опікова хвороба, що погіршує функціонування внутрішніх органів та сприяє розвитку поліорганної недостатності. При цьому авторка дисертації свою увагу прицільно спрямувала на одному із важливих органів ендокринної регуляції – щитоподібній залозі, і саме ендокринний дисбаланс, ініційований безпосереднім термічним впливом на організм людини, вважається одним із важливих

ланцюгів патофізіологічних реакцій, які опосередковують захисні або адаптаційні реакції а даному випадку.

Додатково до медичної, економічної та соціальної складової, що характеризують важливість даної дисертаційної роботи, відзначу її спрямованість на визначення ефективності лікування сформованих при ураженні щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри патоморфологічних, патобіохімічних та патофізіологічних розладів шляхом застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів.

Таким чином, дисертантка висвітлює актуальність власного наукового дослідження, яка є багатобічною, акцентує увагу на неостаточному дослідженні патофізіологічних механізмів опікової хвороби з токи зору ушкодження щитоподібної залози за цих умов, а також спрямовує отримані результати дослідження на розробку вкрай важливих положень для сучасної медичної науки – експериментальне обґрунтування доцільності тестування в клінічних умовах окремих фармакологічних розчинів.

Якщо до цього додати два фундаментальні аспекти наукової проблеми, яка розглядається, - важливе функціональне значення тиреоїдної регуляції функцій в організмі людини та її роль у забезпеченні загальної адаптаційної реакції у відповідь на вплив альтеруючих чинників, - то, зрозуміло, що в дисертаційній роботі подано ґрунт більш детального розуміння функціональної ролі щитоподібної залози в патогенетичних та саногенетичних механізмах, механізмах адаптації до стресових чинників, в тому числі тих, які мають хронічний характер, а також закладено основи і перспективи подальшого наукового тлумачення важливої ролі щитоподібної залози у забезпеченні регуляторних функцій.

Мені імponує, що в суто патофізіологічній дисертаційній роботі авторка застосувала широкий діапазон методичних прийомів, за допомогою яких були отримані принципово нові результати, які висвітлюють динаміку внутрішньоклітинних, морфологічних, біохімічних і патофізіологічних змін протягом післяопікового періоду. При цьому, охоплюючи всі аспекти

патофізіологічної побудови дисертаційної роботи, авторка розглядає питання патогенетично обґрунтованої фармакотерапії визначених гормонально-залежних дизрегуляторних станів не лише у самій щитоподібній залозі, а також у всьому організмі.

Отже, вважаю, що при аналізі актуальності та важливості дисертаційної роботи Тірон Оксани Іванівни для медичної науки в цілому та патологічної фізіології, зокрема, слід відокремити наступні чотири аспекти.

Важливим і, першим, вважаю те, що робота, яку ми розглядаємо, є не лише методологічно коректно побудованою та виконаною суто в патофізіологічному напрямку, але й те, що вона має оригінальне патофізіологічне підґрунтя. Послідовно і логічно авторкою були заплановані та успішно надалі вирішені експериментальні завдання, які дозволили встановити патофізіологічні зміни багатьох регуляторних механізмів організму у відповідь на вплив термічного чинника.

По-друге, мені імпонує методологічна побудова дисертаційної роботи. Вважаю, що комплексність наукового дослідження, починаючи від дослідження динаміки показників клітинного циклу та фрагментації ДНК в тироцитах, продовжуючи великими за об'ємом визначеннями ініційованих дисфункцію щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри патоморфологічних, патобіохімічних та патофізіологічних механізмів дисфункції організму і закінчуючи тестуванням ефективності оригінальної патогенетично обґрунтованої схеми корекції визначених внутрішньоклітинних, органних та регуляторних дисфункцій шляхом застосування гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5%, - все це підкреслює основні компоненти складної за вирішеними завданнями дисертаційної роботи. Зауважу, що дисертанткою при цьому вирішені принципові питання патологічної фізіології як науки – досліджуються патофізіологічні механізми термічного впливу тканину щитоподібної залози, а також доводиться ефективність патогенетично обґрунтованих методів фармакологічної корекції досліджуваного патологічного стану. Всі ці позиції передбачені паспортом

спеціальності «патологічна фізіологія», що, безумовно, слід враховувати при аналізі даного наукового дослідження.

По-третє, ретельне дослідження патофізіологічних механізмів ініційованих ураженням щитоподібної залози внаслідок опіку шкіри регуляторних дисфункцій та розладів функціонування внутрішніх органів дисертанткою побудовано з точки зору того, що обрана для наукової роботи медична проблема має системний характер. Особливості перебігу пластичних та енергетичних процесів в тироцитах, морфологічні характеристики внутрішньоклітинної будови структурних елементів щитоподібної залози, будови їх стінок та структура судин, по яким кров надходить до залози, ендокринні особливості регуляції стрес-провокованих розладів та порушень та, загалом, зміна функціональної активності щитоподібної залози та залучення до опосередкування її термічного ураження внутрішніх органів та злам регуляторної активності за вказаних умов, - все вказане вище висвітлює системний характер опікового ураження шкіри та тиреоїдної дисфункції при цьому патологічному процесі, і дисертантка на всі ці аспекти коректно зробила акценти при викладенні результатів всієї наукової роботи. Вважаю, що методологічний аспект цієї дисертаційної роботи вигідно її характеризує з точки зору ґрунтовності отриманих результатів та їх важливості для патологічної фізіології, клінічної патологічної фізіології, біохімії, патоморфології, фармакології та низки споріднених дисциплін.

По-четверте, дисертанткою подається значна частина результатів стосовно фармакологічної корекції визначених змін в динаміці післяопікового періоду. Йдеться, на мою думку, про те, що, зважаючи на механізми реалізації захисної дії застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів та часову залежність термопротекторного ефекту, вирішується важливий компонент суто експериментального дослідження. Відокремлений мною компонент дисертаційної роботи О.І. Тірон свідчить про її перспективну важливість, клінічну спрямованість та ймовірність клінічного застосування її окремих результатів в найближчому майбутньому, висвітлює високу теоретичну, а саме –

патофізіологічну обізнаність дисертанта та підтверджує високий рівень методологічної побудови дисертаційної роботи.

Таким чином, впевнена, що дисертаційна робота, яка захищається, є актуальною та важливою для патологічної фізіології, а також для окремих суміжних клінічних та теоретичних дисциплін, що дозволяє говорити про широкий діапазон та системність отриманих результатів.

2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами.

Дисертаційна робота О.І. Тірон є фрагментом науково-дослідної роботи науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини Одеського національного медичного університету МОЗ України на тему «Особливості мікро-/ультрамикроскопічної будови та гістохімії властивості тканин організму під час розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій» (номер державної реєстрації 0121U108204).

Дисертантка є науковим керівником означеної науково-дослідної роботи.

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

Ступінь обґрунтованості та достовірності досліджень підтверджується достатнім обсягом досліджуваного матеріалу. Дисертаційне дослідження, яке має експериментальний характер, виконано в межах хронічного досліду. Було застосовано 660 щурів-самців лінії Вістар. Дисертаційну роботу виконано у 4 етапи: на першому етапі було вивчено патогенетичну значущість морфометричних та патоморфологічних змін щитоподібної залози, тироцитів та кровоносних судин, за якими кров надходить до залози, за умов термічного опіку шкіри, які намагалися коригувати 0,9 % фізіологічним розчином NaCl та вітчизняними інфузійними гіперосмолярними колоїдними препаратами лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %.

На третьому етапі досліджували патофізіологічні та патобіохімічні зміни щитоподібної залози за умов термічного опіку шкіри при корекції

встановлених змін 0,9 % фізіологічним розчином NaCl та інфузійними гіперосмолярними колоїдними препаратами лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %. Завданням четвертого етапу роботи було визначення особливостей формування патологічної дизрегуляції органів і систем, ініційованих термічним опіком шкіри та дисфункцією щитоподібної залози, а також дослідження ефективності патогенетичної корекції встановлених змін 0,9 % фізіологічним розчином NaCl та інфузійними гіперосмолярними колоїдними препаратами лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5 %

Сформовані автором групи досліджень відповідають вимогам репрезентабельності та відтворюваності. Залежно від завдань дослідження дисертантом на перших двох етапах роботи цілком справедливо було сформовано 6 груп дослідження. При виконанні 3 і 4 етапів роботи були сформовано 7 груп тварин.

Обрані методи дослідження є сучасними, високоінформативними і повністю достатніми для вирішення поставлених завдань. У розділі «Матеріали і методи дослідження» чітко та структуровано описано усі методи дослідження. Об'єм проведених досліджень дозволив автору різносторонньо та достовірно дослідити проблему та в повній мірі обґрунтувати запропонований шлях її вирішення.

Отримані результати подані в тексті дисертації в описаному вигляді, задокументовані статистично обробленими цифровими даними, що представлені у таблицях, а також рисунками, які повністю відображають обсяг проведених досліджень. Цифрові дані не лише статистично опрацьовані, але й достатньо проаналізовані. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі, її вірогідність не викликає сумнівів.

Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість сучасних літературних джерел. Наукові положення та висновки дисертації, що впливають із фактичного матеріалу наукової роботи, є достатньо обґрунтованими узагальненнями, які логічно завершують дисертацію, відповідають меті та завданням роботи і мають важливе науково-

теоретичне та практичне значення. Усі етапи дослідження виконані з дотриманням біоетичних норм та вимог (протокол №28 від 04 грудня 2024 р.).

4. Новизна дослідження та одержаних результатів.

за даними проточної цитометрії отримано фактичні дані, які дозволили сформулювати принципово нову концептуальну картину ініційованих надмірним термічним впливом механізмів деструкції та репарації в щитоподібній залозі, особливо такі, що пов'язані з показниками клітинного циклу, фрагментації ДНК та з динамікою типів клітинної смерті тироцитів. При цьому доведено, що термічне ушкодження шкіри спричиняє дисбаланс показників синтезу ДНК та апоптозу в клітинах щитоподібної залози, який має максимальну вираженість на 3-й добі після термічного ушкодження шкіри. Встановлені морфометричні зміни відповідають максимальному апоптозу із одночасним максимальним зниженням синтезу ДНК, що свідчить про максимальну токсичну дію токсинів при одночасній активації протективних механізмів, які на фоні введення 0,9 % розчину NaCl є недостатніми і посилюють ушкодження клітин. Уперше доведено нормалізацію досліджуваних показників клітинного циклу та фрагментації ДНК тироцитів під впливом застосування гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX 5 %, починаючи з 21-ї доби післяопікового процесу.

На підставі аналізу цитометричних та морфологічних досліджень вперше проведене співставлення результатів ДНК-цитометрії з даними світлової та електронної мікроскопії, що дозволили визначити тимчасові аспекти взаємозв'язку морфометричних та патоморфологічних ознак ураження паренхіми щитоподібної залози.

Автором наукової роботи вперше встановлені особливості морфологічних і ультраморфологічних змін тироцитів, стромального компоненту щитоподібної залози та будови кровоносних судин, а також стадійність патоморфологічних змін в динаміці післяопікового періоду. При цьому вперше доведено наявність компенсаторно-приспосувальних змін та початкових проявів деструкції судинного компоненту залози, її стромі та

паренхімі на 1-3-й добах після опіку шкіри.

Дисертанткою вперше в динаміці післяопікового періоду вперше доведено формування ендокринної дисфункції вісі гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної регуляції, що проявляється одночасними змінами секреторної активності функціональних регуляторних осей – гіпофіз-щитовидна залоза, гіпофіз-паращитовидна залоза, гіпофіз-надниркова залоза та гіпофіз-статеві залози. При цьому збільшення концентрації ТТГ та зменшення вмісту T_3 і T_4 протягом перших 7 діб після опіку шкіри свідчать про функціональний зсув гормональної активності щитоподібної залози у бік розвитку гіпотиреозу.

Дисертантом вперше визначено періодичність тиреоїдних гормональних змін та обумовлених ними компенсаторно-приспосувальних реакцій в організмі опечених щурів, які тривали протягом 7-14 днів післяопікового періоду. Доведено, що дисфункція гормональної гіпоталамо-гіпофізарно-паращитоподібної осі та дисбаланс гонадотропних гормонів реєструвалися протягом 30 діб спостереження.

Вперше доведено розвиток ниркової дисфункції протягом післяопікового періоду. Порушення функцій нирок, додатково до прискорення процесів ліпопероксидації та пригнічення антиоксидантного захисту в їх тканині, проявляється порушенням вивідної та фільтраційної функцій.

Запропонований автором оригінальний спосіб патогенетичної фармакокорекції ураження щитоподібної залози після опіку шкіри застосуванням гіперосмолярних колоїдних розчинів сприяв нормалізації показників клітинного циклу та фрагментації ДНК тироцитів, відновленню патоморфологічних ознак деструкції тканини щитоподібної залози, морфологічної структури кровоносних капілярів щитоподібної залози та ультрамікроскопічних внутрішньотиреоїдних порушень, нормалізації процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в крові, еритроцитах, в клітинах щитоподібної та підшлункової залоз і печінки, відновленню інтегральних показників цілісності клітинних мембран тощо, починаючи з 7-ї доби і протягом 30-денного післяопікового інтервалу.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Проведення низки експериментальних досліджень з використанням патофізіологічних, цитометричних, гістологічних, електронно-мікроскопічних, імунологічних, лабораторних, біохімічних, фармакологічних та статистичних методів дослідження дозволило отримати нові дані та виявити патофізіологічні механізми ініційованої опіком шкіри морфофункціональної дисфункції щитоподібної залози, розвитку патологічної дизрегуляції органів та систем зі зламом регуляторних процесів.

За результатами досліджень наведені структурні та ДНК-метричні докази порушення перебігу апоптозу як фізіологічного явища при опіковій хворобі.

З теоретичної точки зору на підставі аналізу отриманих даних доповнені уявлення про патофізіологічні механізми ураження щитоподібної залози при термічній травмі визначенням інтенсифікацією процесів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів у динаміці післяопікового періоду, що підтверджує системність ураження за модельних умов, до опосередкування якого залучені кров, її клітинний компонент і паренхіма життєво важливих органів.

Отримані дані надали можливість оптимізувати існуючу фармакотерапію та розробити патогенетично обґрунтовану фармакологічну корекцію післяопікових патоморфологічних порушень та функціональних розладів у щитоподібній залозі, перебігу регуляторних процесів та у функціонуванні низки життєво важливих внутрішніх органів введенням гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом HAES-LX-5 %.

Механізмами реалізації захисного впливу колоїдно-гіперосмолярних розчинів в динаміці післяопікового періоду є комплекс захисних, адаптаційних, пристосувальних, компенсаторних і регенераторних ефектів застосованих розчинів, ефективність яких перевищує деструктивні, декомпенсаторні та некротичні зміни в паренхімі щитоподібної залози та суміжних тканинах.

Узагальнення отриманих результатів створює передумови та свідчить про доцільність додаткового клініко-лабораторного обстеження функції

щитоподібної залози у хворих з опіками з метою раннього виявлення тиреоїдних порушень та своєчасної фармакологічної терапії.

Практична значимість отриманих результатів підтверджується впровадженнями основних положень та висновків наукових досліджень О.І. Тірон у навчальний процес на кафедрі загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Полтавського державного медичного університету; на кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; на кафедрах медичної та біологічної хімії та гістології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; на кафедрі нормальної та патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, що засвідчують відповідні акти впровадження.

6. Загальна характеристика роботи

Дисертаційна робота викладена на 520 сторінках принтерного друку. Наукова робота написана українською мовою згідно із загальноприйнятими вимогами. Вона складається з анотації, вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація містить 63 таблиці та 109 рисунків. Список використаних літературних джерел містить 479 найменувань, в тому числі 134 кирилицею, 345 латиницею.

Назва дисертаційної роботи сформульована відповідно до її змісту.

В анотації українською та англійською мовами стисло викладено результати наукового дослідження, представлені ключові слова. Подано список наукових праць автора.

Вступ відображає актуальність вибраної теми дослідження, зв'язок з планами науково-дослідних робіт, мету і завдання дослідження, об'єкт і предмет дослідження, мету і завдання дослідження. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне її значення, особистий внесок здобувачки, апробацію матеріалів дисертації на наукових та науково-практичних конференціях, їх впровадження у навчальний процес.

Огляд літератури складається з 4 підрозділів і викладений на 49 сторінках. Цей розділ дисертації побудований на аналізі великої кількості сучасних джерел інформації переважною давниною не більше 6 років, що засвідчує про вміння дисертантки опрацьовувати наукову проблему, добре володіючи методами аналізу та синтезу наукової інформації, яка присвячена дослідженню опікової хвороби та індукованими опіком шкіри морфофункціональні дисфункції щитоподібної залози разом із провідними засобами патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції сформованих змін аз даних умов.

В ньому детально проаналізовано джерела літератури, в яких висвітлюється сучасний стан питання про патофізіологічні механізми опікової хвороби та вплив надмірного за інтенсивністю термічного чинника на перебіг адаптаційних та регуляторних процесів в організмі людини. Аналіз літературних джерел стосовно функціонального навантаження щитоподібної залози, її анатомо-гістологічної будови, структурної організації та провідних напрямків дисфункції за умов патології викладено з високим рівнем деталізації. Крім того, авторка наводить літературні дані щодо основних екзо- та ендогенних етіологічних чинників, здатних порушувати тиреоїдний гомеостаз. Базуючись на аналізі літературних джерел, дисертантка наводить та науково обґрунтовує вираженість і сам факт розвитку уражень щитоподібної залози внаслідок опікового впливу на шкіру. В огляді справедливий акцент робиться на провідному значенні стресового та послідуєчого токсичного та/або токсемічного впливу в якості так би мовити патофізіологічного посередника між опіком шкіри та наступною термічною дисфункцією щитоподібної залози.

Дисертантка вдало розкриває тему щодо можливостей й механізмів реалізації відновлення термічних уражень в експерименті і клініці. На основі проведеного аналізу літературних даних авторка вказує основні напрями патогенетично обґрунтованої терапії опікового ураження організму, на підставі яких висвітлює перспективи суто тиреоїдо-спрямованого лікування при комплексній терапії опечених хворих.

Огляд літератури написаний в науковому стилі, не містить повторів, а також інформації, що не має відношення до даної проблеми. В кінці розділу наведено узагальнення літературних даних, в якому у лаконічній формі визначено актуальність вибраної теми дослідження та доцільність її ретельного вивчення.

У розділі «**Матеріали та методи дослідження**» на 17 сторінках описано дизайн проведеного дослідження, визначені етапи дисертаційної роботи, зазначені всі її складові частини. Надана характеристика груп дослідження. Авторка дисертації наводить методику відтворення опікового ураження шкіри, методику забору матеріалу для подальшого ретельного дослідження, надає повну характеристику сформованим експериментальним групам.

Робота виконана за умов хронічного експерименту відповідно до існуючих вимог, на достатній кількості експериментальних тварин, зважаючи на 30-денну тривалість досліду та 4 етапи виконання дисертаційних спостережень. Відзначу, що маючи настільки широкий діапазон експериментальних досліджень, з одного боку, місячну тривалість досліду та необхідність 6-разового забору матеріалу для досліджень, з іншого боку, а також обов'язкові вимоги коректного статистичного обрахування отриманих результатів, авторка достатньо дбайливо віднеслася до експериментальних тварин, скоротивши, за моїми розрахунками, приблизно на третину їхню кількість, чим відповідально віднеслася до біотичних норм та правил, які висуваються до наукових робіт аналогічного характеру.

У роботі застосовані високоінформативні патофізіологічні, макроскопічні, гістологічні, електронномікроскопічні, імунологічні,

лабораторні, біохімічні та фармакологічні методи, що викладені в достатньому обсязі. Детально зазначені методи статистичної обробки одержаних результатів.

Результати власних досліджень викладено у 6 розділах.

У 3-у розділі «Динаміка показників клітинного циклу та фрагментації ДНК у щитоподібній залозі щурів в патогенетичних механізмах термічного опіку шкіри і внутрішньовенна інфузія 0,9 % фізіологічного розчину NaCl та гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5%» представлені результати дослідження особливостей клітинного циклу тироцитів та функціонування ДНК і решти внутрішньоклітинних органел за нормальних умов, за умов опіку шкіри та за умов опіку шкіри при застосуванні з метою корекції розчинів NaCl, лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5%. Ще раз відзначу методологічну коректність організації цієї частини досліджень, сучасне техніко-методичне забезпечення наукових досліджень та адекватну статистичну обробку отриманих результатів, що унеможливило будь-які неточності та помилки в їх інтерпретації.

На 32 сторінках, будучи зведеними у 8 таблиць та 21 рисунок, наведені вичерпні дані щодо динаміки показників клітинного циклу клітин щитоподібної залози, отриманих методом ДНК-цитометрії, при їх термічному ураженні та намаганнях патогенетично обґрунтованої фармакокорекції. Детально проаналізовано динаміку змін показників клітинного циклу в клітинах щитоподібної залози протягом 30 діб після опіку шкіри при застосуванні 0,9 % розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом або HAES-LX-5%. Акцент зроблений на часових аспектах патологічних змін досліджуваних показників, а також на термінових інтервалах імплементації протективної ефекту гіперосмолярних колоїдних розчинів.

В якості ключового висновку авторка констатує патогенетичну значущість підсилення фрагментації ДНК та прискоренні апоптотичної гибелі тироцитів при ураженні щитоподібної залози внаслідок термічного опіку шкіри, а також виражені захисні ефекти гіперосмолярних колоїдних розчинів. В кінці цього розділу наведені 3 висновки та надано перелік наукових робіт (у

кількості 7), в яких висвітлено результати цієї частини досліджень.

4-й розділ «Дослідження патогенетичної значущості мікроскопічних та ультрамікроскопічних змін паренхіми щитоподібної залози за умов термічного опіку шкіри і ефективність внутрішньовенної інфузії 0,9 % фізіологічного розчину NaCl та гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і НАЕС-LX-5%» присвячений висвітленню патоморфологічних результатів дослідження внутрішньоклітинної організації тироцитів, складу їх мембран та морфологічним характеристикам кровоносних судин, які забезпечують кровопостачання до щитоподібної залози за умов норми, при опіку шкіри та послідовному ураженню щитоподібної залози, а також при корекції сформованих опіком внутрішньотиреоїдних змін.

Зауважу, що за обсягом – 65 сторінок, а також за патофізіологічним навантаженням і високоінформативним методичним забезпеченням (авторка навела дані гістологічного дослідження та електронної мікроскопії, які були зведені в 1 таблицю та 40 складних багато фрагментарних морфологічних рисунків) результати цього розділу є найважливішими, в яких послідовно розкривається внутрішньоклітинні патофізіологічні механізми, які ініціюються в разі термічного ураження щитоподібної залози, що вже на рівні другого розділу власних досліджень дозволяє сформулювати початкові уявлення стосовно системного характеру патологічних змін та повного зламу регуляторних механізмів за умов досліджуваної патології.

Протягом 30 діб після опіку шкіри аналіз мікро- та ультрамікроскопічних досліджень щитоподібної залози щурів, за висновками дисертантки, свідчить про наявність, послідовну зміну маніфестації та, найголовніше, про патофізіологічну значущість реактивних компенсаторно-приспосувальних змін та початкових проявів деструкції (на 1-й добі досліду), змін у структурі судинного компонента залози та її паренхімі (на 3-й добі), змін деструктивного та необоротного характеру (на 7-й добі), максимально виражених деструктивних змін (на 14-й добі), ознак виснаження мікроструктури і складу стінок фолікулів залози (на 21-й добі) та змін деструктивного, пристосувально-

компенсаторного та регенераторного характеру (на 30-й добі досліджу).

Також патоморфологічно продемонстровано та патофізіологічно обґрунтовано часові інтервали та механізми реалізації термозахисних ефектів застосованих колоїдно-гіперосмолярних розчинів, що, за думкою авторки, є підґрунтям доцільності тестування клінічних ефектів означених розчинів в якості складового компоненту схеми лікування при опіках, будучи препаратами відновлювальної терапії, вторинної цитопротекції, спрямованої на відновлення цілісності судинної стінки та дефектів тканин.

В кінці розділу наведені 19 висновків та надано перелік наукових робіт (22), в яких висвітлено результати цієї частини досліджень.

У 5-у розділі «Дослідження ендокринної дисфункції щитоподібної залози як ймовірного патогенетичного механізму при опіковому ураженні шкіри» на 15 сторінках оприлюднено результати дослідження гормональної активності функціонально пов'язаних з точки зору реалізації протистресорної активності та регуляції функціональної активності самої щитоподібної залози аденогіпофізу, щитоподібної, паращитоподібної та наднирникової залоз при опіку шкіри. Дисертантка наводить фактичні дані, які характеризують зміни вмісту тиреотропного гормону гіпофізу, тиреоїдних гормонів, паратгормону, альдостерону, кортикостерону та тестостерону в динаміці післяопікового періоду. Цікавими вважаю дані стосовно формування дисфункції осі гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної регуляції, що має суттєве патофізіологічне значення при ураженні щитоподібної залози після опіку шкіри.

Вважаю вкрай важливим висновки дисертантки по цій частині дисертаційного дослідження, обговорення яких має започаткувати нову наукову роботу, присвячену, наприклад, патофізіологічній значущості ендокринної дисфункції при опіковому ураженні шкіри. Цікавими є всі висновки за результатами цього розділу дисертаційної роботи, кожний з яких має сенс для ретельного наукового обговорення. Так, наприклад, виявлено

патогенетичну важливість за застосованих модельних умов зміни секреторної активності функціональної регуляторної осі гіпофіз-щитоподібна залоза, порушення інкреторної активності паращитоподібної залози та всіх шарів надниркових залоз.

За часовими параметрами досліджених концентрацій тиреоїдних гормонів за умов опіку шкіри чітко простежується максимальна вираженість гормональних змін і зумовлених цією гуморальною динамікою компенсаторно-приспосувальних реакцій в організмі протягом 7–14 днів післяопікового періоду, що відповідає періоду токсемії опікової хвороби. Подібний висновок дисертантки, додатково до його логічності та доречності, може стати початковою сходинкою для продовження експериментальних досліджень у цьому напрямку.

6 висновків завершують викладення цього розділу власних досліджень, результати якого наведені у 9 наукових публікаціях

У **6-у розділі** «Дослідження залучення пероксидних механізмів до патогенезу дисфункції щитоподібної залози при опіковому ураженні шкіри» дисертантка на 27 сторінках наводить одержані результати, які свідчать про виражені порушення активності функціональної системи «перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантний захист» з її зламом у бік гіперактивації нагромадження продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів. Причому виявлені пероксидні зрушення за умов гіпертермічного впливу зареєстровані в крові, еритроцитах, а також у тканині щитоподібної та підшлункової залоз, печінки, а також у нирках, на що авторка акцентує увагу в подальшому. Простежені особливості процесів ліпопероксидації в динаміці післяопікового періоду підтверджують, з одного боку, системність патофізіологічних механізмів ініційованих термічним ураженням шкіри тиреоїдної дисфункції, а, з іншого боку, висвітлюють безпосередньо патогенетичні механізми перебігу післяопікового періоду, до опосередкування яких залучені кров, клітини крові та життєво важливі органи.

Отримані дані розділу номер 6 викладені у 5 таблицях та висвітлені у 8

наукових публікаціях.

У 7-у розділі на 23 сторінках дисертантка на підставі аналізу вичерпної кількості фактичного матеріалу формулює власну концепцію патологічної дизрегуляції органів і систем при термічному ураженні шкіри та порушенні функціонування щитоподібної залози. Додатково до встановлених у попередніх розділах дисертаційної роботи доказах системності патофізіологічних порушень при термічному ураженні щитоподібної залози авторка підкреслює залучення до опосередкування ураження щитоподібної залози при опіку шкіри еритроцитів, їхніх мембран та нирок.

Виражена ниркова дисфункція, за твердження дисертантки, яка додатково до вільнорадикального механізму ураження проявляється порушенням вивідної та фільтраційної функцій нирок, доводить патогенетичну важливість залучення нирок до опосередкування термічного ураження щитоподібної залози.

Резюмуючи наведені в даному розділі наукової роботи результати, авторка формулює 17 висновків. Отримані результати наведені у 5 таблицях та опубліковані у 5 роботах.

На 42 сторінках 8-го розділу подані вичерпні дані стосовно визначенню ефективності патогенетично обґрунтованої фармакологічної терапії ураження щитоподібної залози при термічній травмі введенням гіперосмолярних колоїдних розчинів. На 66 сторінках додатку А подані 39 таблиць, в яких зведені фактичні дані по впливу застосованих розчинів на визначені в попередніх розділах патобіхімічні, гормональні та функціональні порушення за модельних умов. Дисертантка доводить позитивні ефекти гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротеїну з сорбітолом і HAES-LX-5% за умов термічного ураження шкіри та простеженого гормонального дисбалансу, виявленого прискорення ліпопероксидації та пригнічення антиоксидантної активності в крові, еритроцитах, клітинах щитоподібної, підшлункової залози, печінки та нирках. Завершуючи розділ, вона акцентує увагу на часових інтервалах ефективності застосованих гіперосмолярних колоїдних розчинів та механізмах

реалізації їх захисного ефекту.

Отримані результати в цьому розділі, який, на мою думку, має важливе значення та перспективну клінічну цінність, опубліковані в 6 наукових роботах.

У **9 розділі** дисертантом чітко і послідовно проаналізовано результати власних досліджень та проведено їх порівняння з даними літературних джерел, які наявні в наукових джерелах. Дисертантка проводить полеміку, порівняння власних даних із результатами інших науковців, наводить дискусійні питання та шляхи їх вирішення, які вже отримали своє місце в науковій роботі, обґрунтовує основні положення власної дисертаційної роботи.

Задовольняє те, що дисертантка не зупинилася на механічній констатації отриманих результатів та їх порівнянням з наявними даними схожих досліджень, а надає власне розуміння механізмам реалізації застосованої схеми фармакологічної терапії ініційованих опіком шкіри та тиреоїдною дисфункцією системних змін в організмі.

Критичний аналіз отриманих результатів дозволив авторці викласти дві схеми у вигляді рисунків, в яких наведені патофізіологічні механізми порушень щитоподібної залози при опіку шкіри та сформованої цим станом патологічної дизрегуляції органів та систем, а також механізми реалізації захисних ефектів застосованими гіперосмолярними колоїдними розчинами при опіку шкіри.

Обговорення отриманих результатів дисертантом викладено на 45 сторінках.

Дисертація завершується **10-ма висновками**. Вони сформульовані конкретно, у повному ступені відображають результати наукової роботи та повністю розкривають мету і завдання наукового дослідження.

Список використаних джерел літератури складений згідно із встановленими вимогами. Всі цитовані джерела є сучасними, переважна більшість з них за останні 6 років.

Таким чином, кількість фактичного експериментального матеріалу і проведені дослідження, які відображені у розділах дисертації, достатні для статистичного обґрунтування основних положень наукової роботи і

висновків.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Оригінальність тексту становить 92,21%. Дисертація відповідає вимогам академічної доброчесності.

7. Повнота матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях

За темою дисертації опубліковано 54 наукові праці, з числа яких 29 – одноосібні. Дисертантка є автором 24 статей, 14 з яких опубліковані у виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Web of Science (7), та SCOPUS (7). Матеріали дисертаційної роботи висвітлені у 30 тезах доповідей на науково-практичних конференціях за фахом роботи. У вказаних наукових публікаціях повністю викладено результати дисертаційного дослідження, наукові положення і висновки.

Матеріали дисертації обговорювалися на 30 наукових конференціях в Україні та за кордоном протягом 2021-2023 років. Всі розділи дисертації висвітлені в наукових працях.

Реферат дисертації оформлений відповідно існуючим вимог. Зміст реферату повністю відображає зміст відповідних розділів дисертації.

8. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження.

Дисертація написана згідно з чинними вимогами ДАК МОН України.

В якості вагомих позитивних моментів дисертаційної роботи відзначаю її високий методичний рівень виконання, гарну методологічну побудову, значну кількість та інформативність досліджуваних показників та їх різноспрямованість.

Додатковим вагомим позитивним аспектом дисертаційної роботи є значний об'єм проведених авторкою досліджень із застосуванням значної кількості методів досліджень, спрямований на систематизацію та обґрунтування одержаних даних при аналізі одночасних каскадних різних ланок патогенезу тиреоїдних внутрішньоклітинних, патоморфологічних, патобіохімічних,

патофізіологічних, функціональних та регуляторних порушень, ініційованих опіком шкіри. Логічним завершенням наукової думки авторки дисертації є доведена протиопікова ефективність застосованих багатоіонних гіперосмолярних колоїдних розчинів по відношенню до встановлених патофізіологічних механізмів індукованих тиреоїдної дисфункцією системних змін в організмі.

Зауваження, які виникли при аналізі дисертації, мають переважно редакційний та рекомендаційний характер, не ставлять під сумнів її результати та висновки і не впливають на загальну позитивну, високу оцінку дисертаційної роботи О.І. Тірон.

Зрозуміло намагання авторки подати існуючі дані наукової літератури, які стосуються теми дисертації, в першому розділі роботи, але, впевнена, що цей розділ можливо було би скоротити.

Змістовні, але великі за розміром таблиці, наведені в Додатку А, можливо було би спростити і там самим скоротити в разі надання лише достовірних статистичних змін досліджуваних показників.

Дуже складні, за моєю думкою, таблиці 6.1, 6.2, 6.3 і подібні можливо було би спростити при наведенні викладених в них даних у вигляді рисунків, або замість однієї перенавантаженої таблиці надати дві або більше менші за розміром.

Є поодинокі граматичні та стилістичні помилки, проте, наведені зауваження є характерними для наукових робіт аналогічного характеру.

При рецензуванні дисертації виникли запитання дискусійного характеру:

1. Поясніть, будь ласка, вибір застосованої вами моделі опікової хвороби. Достатньо відомою є авторська методика опіку шкіри за Долганським. Чи є переваги при застосуванні вашої моделі?

2. Чи реєстрували Ви показники летальності при впливі термічного чинника? І як це вплинуло на хід Вашої роботи.

3. Чим Ви пояснюєте гіпофункцію щитоподібної залози в перші доби післяопікового періоду? Чи не мало би місце її гіперфункція у відповідь на вплив стресового термічного фактора?

4. Що Ви вважаєте провідним у розвитку концепції патологічної

дизрегуляції при ураженні щитоподібної залози при опіку шкіри?

5. Поясніть патогенетичну значущість ниркової дисфункції при ураженні щитоподібної залози при опіку шкіри.

6. Чим Ви пояснюєте відсутність впливу фізіологічного розчину на досліджувані патоморфологічні і патофізіологічні показники при термічному опіку шкіри?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Впровадження основних положень дисертаційної роботи О.І. Тірон дасть змогу покращити діагностику та прогнозування перебігу ураження щитоподібної залози у опечених пацієнтів.

Дисертанткою оновлені уявлення про патофізіологічні механізми гибелі тироцитів при опіку шкіри, що надасть можливість для пошуку та спрямованого тестування ефективності цитопротекторної терапії при термічному ураженні організму.

Дисертанткою доведено та обґрунтовано позитивний вплив гіперосмолярних колоїдних розчинів лактопротейну з сорбітолом і НАЕС-LX-5% в плані відновлення сформованих внутрішньотиреоїдних порушень та системних змін в організмі при опіку шкіри. Отримані результати мають практичне значення для подальшого тестування ефективності методів фармакотерапії дисфункції щитоподібної залози в динаміці післяопікового періоду та розробки комплексу профілактичних заходів.

Отримані результати також можуть бути включені до навчального процесу та використані для підвищення якості знань здобувачів вищої медичної освіти при вивченні фундаментальних дисциплін перших трьох років навчання.

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Тірон Оксани Іванівни «Патофізіологічні механізми уражень щитоподібної залози при термічній травмі та їх експериментальна фармакотерапія», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, є самостійним закінченим науковим

дослідженням, в якому на основі проведених експериментів отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу наукову проблему патологічної фізіології щодо з'ясування патогенезу ураження щитоподібної залози при термічній травмі шкіри та розробка комплексу патогенетично обґрунтованих заходів терапії гормонально-залежних дизрегуляторних станів.

У даній роботі не використовувались положення кандидатської дисертації автора.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, рівнем методичного підходу, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів, ступенем обґрунтованості та вірогідності положень і висновків, повнотою висвітлення отриманих результатів в публікаціях дисертаційна робота повністю відповідає пунктам 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р., та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р., а її автор Тірон Оксана Іванівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри біологічної та біоорганічної хімії
Полтавського державного медичного університету
доктор медичних наук, професор

Підпис Нетюхайло Л.Г. засвідчую:
вчений секретар к.б.н., доцент



Handwritten signature of Lyubov L. Tyukhailo

Нетюхайло Л.Г.

Філатова В.Л.