

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук Білого Давида Олександровича на дисертаційну роботу **ГОРОТЬ Ірини Василівни** "Особливості ультраструктурної організації і метаболізму реактивних форм кисню та азоту в серцево-судинній системі за постійної дії низьких доз радіації (експериментальне дослідження)", поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.562.01 при Державній установі "Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України" на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія

Актуальність теми. Одним з основних питань в радіобіології є з'ясування радіаційно-індукованих ефектів, які розвиваються за умов тривалого впливу низьких доз іонізуючої радіації. Під впливом опромінення порушуються судинний тонус, трофіка тканин, мікроциркуляція. Все це призводить до розвитку захворювання серцево-судинної системи. Ендотелій найчутливіший до опромінення із усіх структур судинної стінки. Завдяки синтезу і вивільненню вазоактивних речовин він є важливою ланкою формування і регуляції судинного тону. Основним медіатором судинної реактивності є оксид азоту (NO). Дисфункція судинного ендотелію є одним з провідних факторів патогенезу хвороб серця та судин, яка пов'язана з пригніченням експресії NO синтази (NOS), зниженням синтезу NO ендотеліальною NOS, нестачею субстратів для синтезу NO, інактивацією NO реактивними формами кисню, синтезом ендогенних інгібіторів NOS, прискореним апоптозом та ін. Але і досі залишаються нерозкритими механізми формування наслідків хронічного впливу низьких доз іонізуючої радіації в органах серцево-судинної системи, що пояснюється недостатнім вивченням механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу.

Дисертаційне дослідження присвячено визначенню особливостей радіоіндукованих ефектів в структурах серцево-судинної системи за умов постійної дії сукупності радіонуклідів чорнобильського викиду та низькоінтенсивного γ -випромінювання в низьких дозах на підставі дослідження ультраструктурної організації і метаболізму реактивних форм кисню та азоту передсердних кардіоміоцитів, ендотелію грудного відділу аорти і ворітної вени мишеї

радіочутливої лінії BALB/c, визначення структурно-функціональних змін в органах серцево-судинної системи та механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу.

Тема дисертаційної роботи Гороть І. В. є актуальною і своєчасною, що підтверджується зв'язком роботи з плановими науково-дослідними роботами кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: "Ультраструктура серцево-судинної системи за умов дії низьких доз радіації" (№ державної реєстрації 0111U000664), "Вплив низьких доз радіації на ультраструктуру ємнісних судин" (№ державної реєстрації 01140001352).

Об'єктом дослідження були структура і гомогенати міокарда правого передсердя, грудного відділу аорти, ворітної вени мишей радіочутливої лінії BALB/c за умов постійної дії низьких доз радіації Чорнобильської зони відчуження та дії хронічного зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв.

Предметом дослідження є ефекти постійної дії низькодозової радіації на ультраструктурні елементи правого передсердя, грудної аорти, ворітної вени, а також на генерацію реактивних форм кисню, стабільних метаболітів NO, низькомолекулярних та високомолекулярних нітрозотіолів, продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Дисертаційна робота виконана із залученням сучасних методів дослідження: радіометричних, електронномікроскопічних, морфометричних, біохімічних та статистичних.

Рукопис має класичну структуру, відповідає чинним вимогам ДАК України і складається із вступу, аналітичного огляду літератури, програми дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, переліку використаних джерел. За обсягом, структурою, предметом і методами дослідження вона відповідає профілю Спеціалізованої Вченої Ради Д 26.562.01 і спеціальності 03.00.01 – радіобіологія. Основні результати роботи викладені на 194 сторінках друкованого тексту, з яких 160 сторінок основного тексту. Робота ілюстрована 55 рисунками і 10 таблицями. Список використаних джерел містить 312 найменувань, з яких 167 кирилицею і 145 латиною.

Вступ дисертаційної роботи написаний з дотриманням вимог ДАК України, з

обґрунтуванням актуальності дослідження, визначенням мети і завдань дослідження, вирішення яких направлене на досягнення основної цілі наукового дослідження. Представлено інформацію про наукову новизну, теоретичне і практичне значення отриманих результатів, їх апробацію, об'єкт, предмет і методи дослідження.

Перший розділ являє собою аналітичний огляд літератури, написаний з використанням сучасних даних за темою, що досліджується. Він включає 3 підрозділи, в яких автор висвітлює відомості про характер впливу низьких доз іонізуючого випромінювання на організм, приводить морфофункціональну характеристику судинного ендотелію та простежує причини виникнення його дисфункції. В розділі проаналізовані сучасні уявлення про метаболізм реактивних форм кисню і азоту та результати останніх досліджень ініціації вільнорадикального окиснення біомолекул під впливом низьких доз радіації. Кожний із підрозділів огляду закінчується резюме і, в цілому, цей розділ свідчить про досконалий аналіз стану проблеми та дає уявлення, що саме нез'ясованим питанням присвячені дослідження дисертанта.

В **другому розділі** охарактеризовано об'єкт і методи дослідження. У роботі досліджено мишей радіочутливої лінії BALB/c, які були поділені на три групи: одна група – це тварини, які після народження протягом 6 міс знаходилися в Чорнобильській зоні відчуження, друга – тварини, які отримали сумарну дозу зовнішнього γ -опромінення 0,43 Зв, група контролю – тварини, що народилися і все життя перебували за умов дії природного радіоактивного фону.

Детально описані сучасні електронномікроскопічні, морфометричні та біохімічні методи дослідження, які використані для виконання роботи. Кількість обстежених і обрані методи дослідження цілком достатні для досягнення поставленої мети та завдань.

Третій розділ присвячено оцінці ультраструктурної організації міокарда правого передсердя, грудного відділу аорти і ворітної вени мишей радіочутливої лінії BALB/c, які знаходилися в умовах природного радіоактивного фону м. Києва, а також проведено морфометричний аналіз міокарда правого передсердя за тих самих умов.

В **четвертому розділі** представлені особливості ультраструктурних змін в

тканинах серця, аорти і ворітної вени мишей лінії BALB/c за умов тривалої дії низьких доз радіації в Чорнобильській зоні відчуження і за умов дії хронічного зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв. А також проаналізовано морфометричні зміни міокарда правого передсердя за цих умов.

П'ятий розділ присвячено вивченню метаболізму реактивних форм кисню і азоту в тканинах серця, грудної аорти і ворітної вени мишей лінії BALB/c за умов природного радіоактивного фону.

Шостий розділ показує особливості змін метаболізму реактивних форм кисню і азоту в органах серцево-судинної системи мишей лінії BALB/c за умов постійної дії низьких доз опромінення Чорнобильської зони відчуження та хронічного зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв.

Наприкінці кожного з розділів наведений список друкованих праць автора, у яких відбиті викладені результати досліджень. Всі розділи добре ілюстровані графіками, таблицями й малюнками високої якості друку.

Розділ "Аналіз та узагальнення результатів дослідження" викладений у лаконічній формі і є логічним завершенням дисертаційної роботи.

Наукові **висновки** мають завершений характер, відповідають поставленій меті і завданням наукового дослідження, об'єктивні, чіткі та аргументовані, містять достатню кількість матеріалу. Вони базуються на вивченні структурно-функціональних змін в органах серцево-судинної системи і механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу за умов хронічного впливу низьких доз іонізуючої радіації.

Дисертаційна робота написана грамотною українською мовою, на високому науковому і методологічному рівні. Під час ознайомлення з текстом дисертації плагіату не виявлено.

Оцінка ідентичності змісту автореферату і основних положень дисертації. Автореферат дисертаційної роботи Гороть І. В. повністю відповідає змісту дисертації, відбиває основні її положення, оформлений згідно з вимогами ДАК МОН України.

Наукова новизна, теоретичне і практичне значення результатів дослідження. У експериментальних дослідженнях, проведених автором дисертаційної роботи, на підставі комплексного вивчення особливостей

морфологічних змін і механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу вперше визначені особливості радіаційно-індукованих ефектів в органах серцево-судинної системи за умов постійної дії низьких доз радіації.

Практичне значення одержаних результатів полягає у визначенні ефектів впливу низьких доз опромінення в органах серцево-судинної системи. Отримані результати розширюють уявлення про механізми розвитку оксидативного і нітрозативного стресу, який лежить в основі розвитку всіх серцево-судинних захворювань. Визначення цих механізмів дасть поштовх для створення нових лікарських засобів, здатних корегувати порушення метаболізму, викликані тривалою дією низьких доз радіації, і доповнити вже існуючі напрямки лікування захворювань кардіоваскулярної системи.

Одержані патенти "Спосіб оцінки змін судинної реактивності за умов дії низьких доз радіації" "Спосіб оцінки змін метаболізму реактивних форм кисню та азоту за умов дії низьких доз радіації" та "Спосіб оцінки ультраструктурних змін в серцево-судинній системі за умов дії низьких доз радіації" впроваджено в навчальний процес кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Повнота викладу наукових положень в опублікованих роботах. Результати дисертаційного дослідження повністю представлені в опублікованих працях. За темою дисертації видано 29 наукових робіт, у тому числі 10 статей, з яких 2 – у закордонному виданні, 4 – у фахових виданнях, регламентованих ДАК України, 1 – у включеному до міжнародних наукометричних баз, 4 – у збірниках матеріалів міжнародних закордонних конференцій; результати дисертації представлені та обговорені на 16 наукових конференціях та з'їздах. Отримано 3 патенти на корисну модель.

Зауваження і побажання до дисертації щодо її змісту і оформлення.

Суттєвих зауважень до оформлення і змісту роботи немає. Зустрічаються незначні редакційні погрішності, які не впливають на наукову цінність дисертації і не знижують її загальної позитивної оцінки.

Разом з тим, хотілося б почути відповідь на наступні дискусійні питання:

1. Поясніть, будь ласка, як проявляються апоптозні зміни в судинному ендотелії і кардіоміоцитах.

2. Які, на Ваш погляд, з отриманих результатів можна безпосередньо перенести на людину, а що необхідно вивчити додатково із застосуванням клініко-лабораторних методів дослідження.

ВИСНОВОК

Дисертація Гороть Ірини Василівни "Особливості ультраструктурної організації і метаболізму реактивних форм кисню та азоту в серцево-судинній системі за постійної дії низьких доз радіації (експериментальне дослідження)" є завершеною науково-дослідною роботою, в якій науково обґрунтовані положення та висновки, що в сукупності сприятимуть вирішенню наукової задачі в галузі радіобіології, а саме, визначенню особливостей морфофункціональних змін і механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу в структурах серцево-судинної системи за умов постійної дії низьких доз радіації.

Наукове дослідження виконане на сучасному науковому та методичному рівні, його результати відзначаються новизною і актуальністю, мають теоретичне і практичне значення, що забезпечує відповідність дисертаційної роботи Гороть І. В. п. 11, 13 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія.

Офіційний опонент:

завідувач відділення кардіології

відділу терапії радіаційних наслідків

Інституту клінічної радіології

Державної установи "Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України",

доктор медичних наук

Д.О. Білий

