

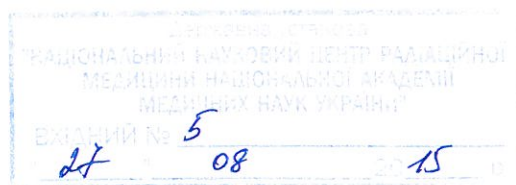
ВІДЗИВ

**офіційного опонента 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 на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук
за фахом 03.00.01 – радіобіологія**

Актуальність теми

Після аварії на Чорнобильській АЕС питання впливу низьких доз радіації на організм стало надзвичайно актуальним і залишається недостатньо вивченим. Сьогодні не існує єдиної думки серед дослідників щодо механізмів дії низьких доз радіації. Отримані численні дані щодо окисної модифікації ліпідів плазматичних мембран за дії радіаційного чинника внаслідок інтенсифікації вільнорадикальних реакцій, у тому числі, в діапазоні малих доз низької інтенсивності, на сучасному етапі підтверджуються новими результатами. Захворювання серцево-судинної системи, які розвиваються після опромінення, супроводжуються порушенням судинного тону, трофіки тканин та мікроциркуляції. Ендотеліальна дисфункція є одним з провідних факторів патогенезу хвороб серця та судин. Сучасні уявлення щодо формування радіаційних ефектів в серцево-судинній системі базуються на великій кількості клінічних та експериментальних досліджень, які проводилися після аварії на ЧАЕС. Як відомо, дисфункція ендотелію за умов дії радіаційного фактора значною мірою пов'язана з дефіцитом ендотеліального NO, на що може впливати безліч факторів. Водночас механізми формування наслідків хронічного променевого впливу низьких доз в структурах серцево-судинної системи залишаються малоз'ясованими, що можна пояснити недостатнім дослідженням метаболізму реактивних форм кисню, а також практично відсутністю наукових досліджень щодо розвитку нітрозативного стресу і морфофункціональних особливостей серця і судин за цих умов.

Тому тема дисертаційної роботи І. В. Гороть є актуальною і своєчасною. Вона присвячена визначенню особливостей радіоіндукованих ефектів в структурах серцево-судинної системи за умов постійної дії сукупності радіонуклідів чорнобильського викиду і низькоінтенсивного γ -випромінювання в низьких дозах на підставі визначення особливостей морфофункціональних змін та механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу передсердних кардіоміоцитів, ендотелію грудного відділу аорти і ворітної вени мишей радіочутливої лінії BALB/c.



***Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і
рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність
отриманих результатів***

Дисертація написана у традиційному плані. Робота виконана відповідно 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 емісних судин” (№ державної реєстрації 01140001352).

Наведена мета роботи, завдання дослідження, наукова новизна отриманих результатів і практичне значення та впровадження результатів дослідження в практику. Аналітичний огляд літератури складається з трьох підрозділів, в яких детально висвітлені проблемні питання дослідження. У підрозділі “Характеристика дії низьких доз іонізуючого випромінювання” детально обговорюються питання щодо порогової та безпорогової концепції дії низьких доз радіації, адаптивної відповіді організму на дію низьких доз радіації та апоптозу клітин. У підрозділі “Характеристика судинного ендотелію” надано морфофункціональну характеристику судинного ендотелію та його дисфункції. У підрозділі “Метаболізм реактивних форм кисню та азоту за дії низьких доз радіації” детально обговорюються питання щодо характеристики реактивних форм кисню, шляхи їх утворення та знешкодження в організмі, системи оксиду азоту за фізіологічних умов та дії радіації, а також роль низьких доз радіації в ініціації вільнорадикального окиснення біомолекул. Розділ написаний конкретно, зрозуміло, легко читається. Автором проаналізовано значний масив сучасних літературних джерел, які стосуються питань, висвітлених в дисертації.

Другий розділ присвячений матеріалу та методам дослідження. В розділі детально описані умови експерименту, надано загальну характеристику експериментальних тварин, представлена, загальна схема досліджень, докладно представлені методи дослідження (електронномікроскопічні дослідження тканин правого передсердя, грудної аорти та ворітної вени; морфометричні дослідження міокарду; біохімічні дослідження серця, аорти і вени; методи статистичної обробки результатів). Все це у сукупності надає можливість чітко уявити план досліджень та їх об’єм.

Результати власних досліджень представлені у 4-х розділах і розподілені за принципом порівняльної характеристики отриманих результатів: за умов природного радіоактивного фону, постійної дії низьких доз радіації Чорнобильської зони відчуження та хронічного зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв.

У розділі 3 наведено детальну характеристику ультраструктурної організації міокарда, грудного відділу аорти та ворітної вени контрольної групи мишей лінії BALB/c за умов природного радіаційного фону.

Розділ 4 “Особливості ультраструктурних змін в тканинах серця, аорти і вени мишей радіочутливої лінії BALB/c за умов тривалої дії низьких доз радіації”. Визначені особливості змін в передсердних кардіоміоцитах, серед яких домінуючим є запуск механізмів апоптозу. Поряд з цим виражені як компенсаторно-пристосувальні, так і дистрофічно-деструктивні процеси. Перебудова цитоархітекτονіки вставних дисків є ознакою порушень механічних і метаболічних зв'язків у кардіоміоцитах. Встановлено, що за умов постійної дії низьких доз іонізуючої радіації найбільш чутливим елементом судинної стінки є ендотелій, який знаходиться на різних стадіях пошкодження. Зміни ультраструктурної організації ендотелію аорти і ворітної вени відповідають початковій стадії апоптозу.

Розділ 5 “Метаболізм реактивних форм кисню та азоту в тканинах серця, аорти і вени мишей радіочутливої лінії BALB/c за умов природного радіоактивного фону”. У гомогенатах серця, аорти і вени дорослих (6 міс) мишей лінії BALB/c визначали швидкість генерації активних метаболітів кисню: супероксидного (O_2^-) і гідроксильного радикалів та вміст стабільного пероксиду водню; вміст стабільних метаболітів оксиду азоту: нітрит – (NO_2^-) і нітрат – (NO_3^-) – аніонів, низькомолекулярних та високомолекулярних нітрозотіолів; вміст низькомолекулярних антиоксидантів – сечової кислоти і сечовини; вміст продуктів неферментативного – дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та ферментативного – тромбоксану B_2 і лейкотриєну C_4 – окиснення ліпідів.

Розділ 6 “Особливості змін метаболізму реактивних форм кисню та азоту в тканинах серця, аорти і вени мишей радіочутливої лінії BALB/c за умов постійної дії низьких доз радіації”. Показано, що за умов тривалої дії низьких рівней радіації в органах серцево-судинної системи розвивається як оксидативний, так і нітрозативний стрес, який супроводжується стимуляцією генерації і реактивних форм кисню, і реактивних форм азоту, що неминуче призводить до утворення дуже токсичного пероксинітриту, в т.ч. і в мітохондріях, де він є індуктором відкриття мітохондріальної пори та ініціатором апоптозу. Доказом утворення пероксинітриту в органах серцево-судинної системи за тривалої дії низьких доз радіації є як низькі рівні NO_2^- , що утворюються спонтанно лише за наявності O_2 , а не O_2^- , так і підвищені рівні NO_3^- , які утворюються за рахунок нерадикального розпаду пероксинітриту. За цих умов розвиток нітрозативного стресу може відбуватися внаслідок активації індукцибельного синтезу NO ферментом iNOS, що має за наслідок інгібування його конститутивного синтезу ферментом eNOS. Розвиток оксидативного стресу відбувається внаслідок активації як нуклеотидного (ксантиноксидаза), так і ліпідного (ліпоксигеназа) генераторів O_2^- . Спостерігається також значне підвищення вмісту продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження представлені у 7 розділі.

Достовірність та обґрунтованість наукових положень забезпечена великим обсягом фактичних матеріалів, який був отриманий автором в ході виконання дисертаційної роботи із застосуванням сучасних, інформативних

методів дослідження, адекватної статистичної обробки. Висновки чітко аргументовані та логічно впливають з суті проведених досліджень, відповідають поставленим меті і задачам.

Слід підкреслити, що при проведенні дисертаційного дослідження автором дотримані принципи біоетики та біомедицини.

Дисертаційна робота написана на високому методологічному рівні, добротною українською мовою.

Наукова новизна отриманих результатів. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що вперше визначені особливості радіоіндукованих ефектів в структурах серцево-судинної системи за умов постійної дії сукупності радіонуклідів чорнобильського викиду та низькоінтенсивного γ -випромінювання в низьких дозах. Отримані комплексні нові дані про морфологічний і функціональний стан серцево-судинної системи за умов постійної дії низьких доз радіації. Вперше експериментально встановлені ендогенні рівні генерації РФК і пули стабільних РФА, а також зміни ультраструктурної організації передсердних кардіоміоцитів, ендотелію грудної аорти і ворітної вени мишей радіочутливої лінії BALB/c за умов постійної дії НДР Чорнобильської зони відчуження та за умов дії хронічного зовнішнього γ -опромінення сумарною дозою 0,43 Зв.

Отримані результати мають як теоретичне, так і практичне значення, розширюють уявлення щодо механізмів розвитку оксидативного і нітрозативного стресу, який відіграє ключову роль в розвитку серцево-судинної патології за умов постійного режиму загального γ -опромінення. Встановлення механізмів розвитку даної патології дасть можливість для спрямованої розробки цільових та ефективних лікарських засобів, здатних направлено корегувати порушення метаболізму, викликаних постійною дією низьких доз радіації.

Слід відзначити високий рівень впровадження результатів дисертаційної роботи, які захищені трьома патентами: «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» і впроваджені в навчальний процес кафедри радіології та радіаційної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на циклі радіаційної медицини для студентів 5 курсу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 29 наукових праць, серед них 10 статей, з яких 2 – у зарубіжних журналах, 4 – у профільних виданнях, визначених реєстром ВАК України, у т.ч. 1 – у включеному до міжнародних

наукометричних баз, 4 – у збірниках матеріалів міжнародних конференцій за кордоном; матеріалах доповідей 16-ти наукових форумів; отримано 3 деклараційні патенти України.

Зауваження і побажання до дисертації й автореферату щодо їхнього змісту і оформлення

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу І. В. Гороть, дозволю собі зробити декілька порад і поставити у зв'язку з цим два дискусійні питання:

1. Як Ви вийшли на дозу хронічного зовнішнього γ -опромінення в 0,43 Зв.
2. Конкретизуйте параметри практичного значення Вашої роботи.

Висновок

Дисертаційна робота 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)” відповідає вимогам, викладеним у п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затверджене Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. щодо кандидатських дисертацій, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.01 – радіобіологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри радіології
Національної медичної академії
післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика
заслужений діяч науки і техніки України
доктор медичних наук, професор

