

ВІДЗИВ ОФЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України» Хари Марії Романівни на дисертацію здобувача ступеня доктора філософії асистента кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України Тіщенка Сергія Вікторовича «Патогенетичні особливості морфофункціонального стану нейронів аркуатного ядра гіпоталауса при артеріальній гіпертензії різного генезу», представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.001 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 29.07.2019 № 1034 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність теми дисертації. Дисертаційна робота Тіщенка Сергія Вікторовича присвячена актуальній проблемі сучасної патофізіології та охорони здоров'я в цілому, оскільки серцево-судинні захворювання стають причиною приблизно 17 млн. випадків смерті кожного року. Згідно статистики ВООЗ серед осіб хворих на артеріальну гіпертензію 57 % чоловіків та 47 % жінок втрачають працездатність через значні пошкодження органів, мозку в тому ж числі.

Незважаючи на чисельні дослідження та клінічні спостереження, питання окремих ланок патогенезу розвитку артеріальної гіпертензії невивчені. Зокрема, досі не з'ясовані особливості стану гіпоталамічних центрів регуляції артеріального тиску, залишаються суперечливими уявлення про морфологічний та функціональний стан нейронів аркуатного ядра гіпоталауса при артеріальній гіпертензії, не визначені особливості та відмінності стану локальної системи монооксиду нітрогену, балансу

пресорних та депресорних нейрогормонів та структурно-популяційні особливості нейронів суб'ядер аркуатного ядра гіпоталауса залежно від причини виникнення артеріальної гіпертензії та її форми – первинна чи вторинна. Продовження дослідження проблеми патогенезу артеріальної гіпертензії є важливим поступом до розширенні спектру діагностичних та прогностичних маркерів розвитку цієї найпоширенішої судинної патології. Ось чому використання різних за суттю моделей артеріальної гіпертензії та проведення порівняльного аналізу особливостей патогенезу за дії різних етіологічних факторів є актуальним та перспективним напрямком експериментальної медицини.

Зважаючи на сказане та відсутність наукових даних, які б давали відповідь на поставлені дисертантом питання, обрану для дослідження тему слід визнати не лише актуальною, але й перспективною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України: «Роль пептидергічних структур гіпоталауса та стовбуру мозку в патогенезі артеріальної гіпертензії», 2017–2019 рр. (№ державної реєстрації 0117U002579). Дисертант був відповідальним виконавцем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Робота виконана на достатній кількості експериментального матеріалу – 32 статевозрілих самців щурів лінії Wistar та 16 статевозрілих самців щурів лінії SHR. Дослідження проведено із застосуванням сучасних методів патофізіологічних досліджень: моделювання артеріальної гіпертензії з постійним контролем артеріального тиску, молекулярно-генетичний аналіз стану системи монооксиду нітрогену та нейроендокринного компонента регуляції організмом артеріального тиску, біохімічний та морфоденситометричний аналіз стану нейронів суб'ядер аркуатного ядра

гіпоталауса (вентромедіального, вентролатерального та дорсомедіального).
Результати дослідження статистично проаналізовано.

Проведене дослідження повністю відповідає поставленій меті та завданням, висновки логічно відображають встановлені автором закономірності. Достовірність отриманих даних та висновків дисертаційної роботи засвідчується сучасними статистичними методами, проведеними з використанням програмного забезпечення.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертантом вперше було проведено комплексну оцінку балансу пресорних та депресорних механізмів контроль судинного тонуусу та морфофункціонального стану нейронів суб'ядер аркуатного ядра гіпоталауса на двох експериментальних моделях артеріальної гіпертензії, які є прототипами клінічних нозологічних форм есенціальної та ендокринного генезу.

Автором дисертаційного дослідження встановлено, що розвиток артеріальної гіпертензії призводить до змін у системі монооксиду нітрогену в структурі аркуатного ядра гіпоталауса незалежно від етіології та патогенезу, сприяє стимуляції відповідних генів конститутивних ізоформ синтаз (ендотеліальної та нейрональної) зазначеного метаболіту в медіобазальному гіпоталамусі, чому сприяє підсилення експресії мРНК nNOS та eNOS при одночасному зниженні експресії мРНК iNOS. При цьому знижується вміст нітритів як в гомогенатах медіобазального гіпоталауса, так і в плазмі крові тварин з артеріальною гіпертензією на фоні підвищення вмісту нітротирозину, що демонструє порушення балансу та формування окисного стресу.

Уперше доведено, що в щурів незалежно від етіології артеріальної гіпертензії відбуваються однотипні зміни вмісту пресорних та депресорних нейропептидів в аркуатному ядрі гіпоталауса, що характеризуються зменшенням рівня мозкового натрійуретичного пептиду, бета-ендорфіну та ангіотензину II при одночасному збільшенні вмісту нейротензину. Тоді як

особливості їх балансу мають залежність від етіології артеріальної гіпертензії рівно ж як і морфо-денситометричні показники ядер нейронів суб'ядер аркуатного ядра гіпоталауса. Уперше встановлено, що артеріальна гіпертензія сприяє структурно-популяційній перебудові в суб'ядрах аркуатного ядра гіпоталауса, характер якої залежить від етіології.

Теоретичне значення отриманих результатів

Чисельні експерименти з використанням сучасних методів досліджень, проведені дисертантом, та отримані результати дозволили поглибити розуміння патогенезу артеріальної гіпертензії залежно від етіологічного чинника, продемонстрували особливості морфо-функціональних та біохімічних змін в нейронах суб'ядер аркуатного ядра гіпоталауса, що демонструє наявність особливостей патогенезу розвитку в тісному взаємозв'язку з дисбалансом в системі монооксиду нітрогеніну.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані автором наукового дослідження результати не лише розширюють уявлення про роль нейронів аркуатного ядра гіпоталамуса в патогенезі артеріальної гіпертензій, але й демонструють наявність особливостей морфо-функціональних змін залежно від етіології (есенціально, ендокринно-сольова), що з урахуванням отриманих результатів відображає нові діагностично-лікувальні мішені для контролю за перебігом основної патології та розвитком її ускладнень.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи розширюють сучасні уявлення про роль аркуатного ядра гіпоталамуса у регуляції артеріального тиску та формуванні артеріальної гіпертензії, мають практичне значення і можуть використовуватись при викладанні патологічної фізіології студентам вищих навчальних медичних закладів та проведенні наукових досліджень відповідної тематики.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, Запорізького державного медичного університету МОЗ України, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Харківського національного медичного університету МОЗ України, кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, матеріалах наукових форумів. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць: 6 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 3 статті у журналах, індексованих міжнародними наукометричними базами (з них 1 стаття без співавторів); 1 стаття в зарубіжному науковому фаховому журналі країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща) (без співавторів), 12 тезів доповідей в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських наукових форумів.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота Тищенко С.В. викладена державною мовою на 226 сторінках друкованого тексту (основний текст дисертації займає 149 сторінок) та оформлена відповідно до офіційних вимог МОН України. Робота містить анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел (число 225) та додатки. Рукопис ілюстрований 46 рисунками та 16 таблицями.

У вступі дисертант дає коротку характеристику стану проблеми, доводить її актуальність, підтверджує наявність невивчених питань, визначає

об'єкт та предмет дослідження, формулює мету та завдання, зазначає новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів.

У розділі «Огляд літератури» автор роботи дає глибоку характеристику епідеміології, наявних даних стосовно етіології та патогенезу артеріальної гіпертензії, роль центральної нервової системи, зокрема аркуатного ядра в її розвитку. Аналіз доступних наукових джерел дозволив виокремити невивчені питання і довести необхідність проведення власного дослідження.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» автор наводить детальний опис дизайну та методів дослідження, що лягли в основу реалізації сформульованих завдань та дозволили отримати нові наукові дані.

У третьому розділі наводяться опис результатів, отриманих при вивченні особливостей функціонування внутрішньоядерної системи монооксиду нітрогену в щурів з експериментальною артеріальною гіпертензією. Дані досліджень наведені у таблицях із цифровими значеннями вмісту, концентрації та питомої площі трьох ізоформ ферменту синтази монооксиду нітрогену в аркуатному ядрі гіпоталауса, експресії мРНК до цих ізоформ та дані щодо вмісту кінцевих метаболітів – ніротирозину та нітратів. Опис також супроводжується мікрофотографіями, де зображено розподіл імунореактивного матеріалу до досліджуваних ізоформ NOS в аркуатному ядрі гіпоталамуса.

У четвертому розділі представлено дані, що відображають особливості вмісту регуляторних нейропептидів – ангіотензину II, нейротензину, бета-ендорфіну та мозкового натрійуретичного пептиду в такнині аркуатного ядра гіпоталауса в щурів з різними моделями артеріальної гіпертензії. Окрім цифрових значень розділ добре ілюстрований мікрофотографіями, на яких зображений імунореактивний матеріал до відповідних нейропептидів.

У п'ятому розділі подано дані, що відображають морфоденситометричні параметри ядер нейронів аркуатного ядра гіпоталауса піддослідних тварин, зокрема – середня площа ядер нейронів, вміст та

концентрація в них гетерогенної РНК. Використовуючи програми Image J та Statistica 10.0 при аналізі масиву даних лінійних характеристик ядер нейронів, автором було проведено структурно-популяційний аналіз чисельності клітин кожного окремого суб'ядра (вентромедіального, дорсомедіального та вендролатерального) аркуатного ядра гіпоталауса за площею їхніх ядер.

У шостому розділі дисертант наводить аналіз отриманих результатів, коректно порівнюючи їх з відомими даними інших дослідників, подає власне бачення та розуміння проблеми, оригінально трактуються встановлені закономірності, що демонструє значення отриманих результатів для сучасної науки.

Шість висновків дисертації логічно завершують наукове дослідження і дають відповіді на питання, що попередньо лягли в основу наукових завдань у відповідності до мети дослідження.

Усі наведені в дисертації цифрові дані статистично опрацьовані, проаналізовані. Їхня достовірність сумнівів не викликає.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Дисертаційна робота виконана на достатньому рівні, дає привід для наукової дискусії, але має незначні недоліки. Зауваження, що виникли при аналізі дисертації, не стосуються суті роботи та наукових положень, що виносяться на захист, і мають лише рекомендаційний характер.

Зауваження:

1) в роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки;

2) у списку використаної літератури є застарілі посилання.

Після аналізу дисертаційної роботи залишились деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Чому Ваш вибір моделі вторинної артеріальної гіпертензії зупинився саме на ендокринно-сольовому варіанті?

2. Наскільки коректним може бути екстраполювання встановлених закономірностей на інші за етіологією варіанти артеріальної гіпертензії, мається на увазі симптоматична (вторинна) артеріальна гіпертензія?

3. Що з досліджуваних параметрів можете виокремити в якості провідного маркера порушеної регуляції судинного тонусу?

4. Для кількісної характеристики експресії ізоформ NOS та вмісту нейрогормонів у структурі аркуатного ядра гіпоталауса було використано показники їх вмісту та концентрації. Наскільки актуальним це є при інтерпретації результатів у вашого дослідження?

5. При імуногістохімічному дослідженні вмісту та концентрації індукцйбельної ізоформи NOS в аркуатному ядрі Вами було встановлено у щурів із ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією значне їх підвищення, тоді як експресія відповідної мРНК, навпаки, знизилась на третину. У чому полягає така особливість, чи має це відношення до особливостей експериментальної моделі?

Сформульовані зауваження не є суттєвими і не впливають на загальну позитивну оцінку наукової роботи та отриманих результатів, а сформульовані питання демонструють перспективність наукового дослідження такого спрямування.

ВИСНОВОК


Розглянувши дисертацію Тіщенко Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану нейронів аркуатного ядра гіпоталауса при артеріальній гіпертензії різного генезу» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, визначивши особистий внесок у всіх зарахованих за темою дисертації наукових публікаціях, опублікованих зі співавторами, вважаю, що робота актуальна, має істотне значення для сучасної медицини і патофізіології зокрема, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена при застосуванні сучасних методів експериментального

дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю оприлюднені в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Дисертаційна робота Тіщенка Сергія Вікторовича на тему: «Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану нейронів аркуатного ядра гіпоталауса при артеріальній гіпертензії різного генезу» повністю відповідає вимогам передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.03.04 – патологічна фізіологія), а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Професор кафедри патологічної фізіології
ДВНЗ «Тернопільський національний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»
д.мед.н., професор

М.Р. Хара

Особистий підпис 
завідувач
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету
08.09.2019
