

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри патофізіології

Української медичної стоматологічної академії МОЗ України

КОСТЕНКА ВІТАЛІЯ ОЛЕКСАНДРОВИЧА

на дисертаційну роботу асистента кафедри патологічної фізіології Запорізького

державного медичного університету МОЗ України

ТІЩЕНКА СЕРГІЯ ВІКТОРОВИЧА

«Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану нейронів аркуатного ядра гіпоталамусу при артеріальній гіпертензії різного генезу»

представлену до захисту у 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

У сучасному світі артеріальну гіпертензію розглядають як поліетіологічне захворювання, яке пов'язане не тільки з порушенням судинного тонуусу, але й з симпатикотонією із комплексом метаболічних порушень, фіналом яких стає розвиток кардіо-васкулярної патології.

Згідно світової статистики на теперішній час на цей недуг страждає близько 972 мільйонів людей, проте з кожним роком цей показник збільшується.

Враховуючи статистичні данні, складність та дорожнечу лікування, вважаю, що вивчення патогенетичних особливостей формування артеріальної гіпертензії є актуальною проблемою сучасної медицини. Розуміння її патогенезу має вагому клінічну та соціальну значущість, тому що розширює уявлення про етіопатогенетичні особливості гіпертонічної хвороби.

У представлений роботі дисертантом надана комплексна оцінка морфо-функціонального стану нейронів аркуатного ядра гіпоталамусу при різних за етіопатогенезом експериментальних моделях артеріальної гіпертензії у щурів,

за рахунок дослідження стану локальної внутрішньоядерної системи монооксиду азоту, визначення морфо-денситометричних характеристик нейронів АрЯ, вивчення особливостей експресії в структурі АрЯ регуляторних нейропептидів, що впливають на артеріальний тиск (мозкового натрійуретичного пептиду, бета-ендорфіну, нейротензину та ангіотензину II).

Враховуючи обмаль експериментальних досліджень з цих питань, дисертаційна робота Тіщенка Сергія Вікторовича «Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану нейронів аркуатного ядра гіпоталамусу при артеріальній гіпертензії різного генезу» представляється, безсумнівно, актуальною і практично важливою.

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 гіпоталамусу та стовбуру мозку в патогенезі артеріальної гіпертензії», 2017–2019 рр. (№ державної реєстрації 0117U002579). Дисертант був відповідальним виконавцем.

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ ТА ВИСНОВКІВ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Сформульовані в дисертації положення та висновки базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (32 щурів лінії Вістар та 16 щурів лінії SHR, віком 10-12 місяців) із застосуванням сучасних патофізіологічних, імуногістохімічних, інструментальних, біохімічних, морфо-денситометричних методик та статистичної обробки матеріалу.

Усі проведені дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету, не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та повіреним інструментом.

Достовірність отриманих результатів та висновків дисертаційної роботи засвідчується сучасними статистичними методами, проведеними з використанням програмного забезпечення.

НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вперше на двох експериментальних моделях артеріальної гіпертензії, які є прототипами клінічних нозологічних форм гіпертонічної хвороби, таких як первинна (есенціальна) та вторинна (асоційована із ендокринною патологією), надана комплексна характеристика пресорно-депресорних взаємин та морфофункціонального стану нейронів суб'ядер аркуатного ядра гіпоталамусу при різних за етіопатогенезом артеріальних гіпертензіях.

Автором встановлено, що формування артеріальної гіпертензії змінює стан системи монооксиду азоту у структурі аркуатного ядра при цьому, не залежно від етіопатогенезу, призводить до стимуляції відповідних генів конститутивних ізоформ у медіобазальному гіпоталамусі. Характеризується підвищеним рівнем експресії мРНК nNOS та eNOS, але зниженням мРНК iNOS. Відбувається зниження вмісту нітритів як у гомогенатах медіобазального гіпоталамусу так і у плазмі крові тварин із артеріальною гіпертензією на фоні підвищення концентрації ніротирозину, що свідчить про зсув вектору метаболізму системи монооксиду азоту з фізіологічного у бік формування активних форм кисню – пероксинітриду із прогресуванням оксидативного стресу.

Дисертантом отримані дані які свідчать, що у щурів зі сформованою артеріальною гіпертензією не залежно від етіології та патогенезу її формування, в аркуатному ядрі гіпоталамусу спостерігаються однотипні зміни вмісту пресорних та депресорних нейропептидів, характеризуються зменшенням рівня мозкового натрійуретичного пептиду, бета-ендорфіну та ангіотензину II із достовірним збільшення нейротензину. Доведено, що особливості їх балансу мають залежність від етіопатогенетичних механізмів: при ендокринно-сольовій артеріальній гіпертензії відмічено значне переважання вмісту депресорних

нейропептидів у 4,3 рази, тимчасом як при моделі есенціальної артеріальної гіпертензії – практично в три рази.

Визначено, що відмінними рисами морфо-денситометричних показників ядер нейронів суб'ядер аркуатного ядра гіпоталамусу у щурів із ендокринно-сольовою моделлю артеріальної гіпертензії, порівняно із есенціальною, є протилежні до контрольних значень характеристики, які при міжгруповому порівнянні мають зворотну залежність. Так, при ендокринно-сольовій моделі ядрам нейронів суб'ядер аркуатного ядра більшістю притаманна великоядерність, тимчасом як при есенціальній – ядра нейронів переважно дрібні. Доведено, що артеріальна гіпертензія сприяє структурно-популяційній перебудові у суб'ядрах аркуатного ядра гіпоталамусу щурів із сформованою артеріальною гіпертензією. Визначено, що незалежно від етіології артеріальної гіпертензії клітинна популяція аркуатного ядра гіпоталамусу стає неоднорідною, з'являються нейрони із дуже дрібними (20-50 мкм²) та дуже великими (71-100 мкм²) ядрами.

ТЕОРЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати дисертаційної роботи надають нові уявлення щодо патогенетичних особливостей формування артеріальної гіпертензії в залежності від етіологічного чинника.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про патогенетичні особливості морфо-функціонального стану нейронів аркуатного ядра гіпоталамусу при різних за етіопатогенезом артеріальними гіпертензіями (есенціальній та ендокринно-сольовій). Отримані результати характеризують особливості пресорно-деперсорних взаємин у структурі аркуатного ядра гіпоталамусу та морфо-функціональні відмінності популяцій нейронів у вентромедіальному, вентролатеральному та дорсомедіальному суб'ядрах аркуатного ядра гіпоталамусу на фоні стійкого підвищення артеріального тиску.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ПРАКТИЦІ

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватись при викладанні патофізіології студентам вищих навчальних медичних закладів.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі загальної патофізіології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедрі патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі 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, в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць: 6 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 3 статті у журналах які індексуються міжнародними наукометричними базами (з них 1 стаття без співавторів); 1 стаття у зарубіжному науковому фаховому журналі країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща) (без співавторів), 12 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських з'їздів та науково-практичних конференцій.

СТРУКТУРА ТА ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертація Тіщенко С.В. викладена державною мовою на 226 сторінках друкованого тексту (основний текст — 149 сторінок), складається із вступу,

огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 46 рисунками та 16 таблицями. Список літератури містить 225 джерел (31 кирилицею та 191 латиницею).

У вступі дисертантом логічно і послідовно обґрунтована доцільність проведення дослідження, викладена мета та завдання, окреслені предмет та об'єкт дослідження. Сформульована наукова новизна і практичне значення отриманих даних, відображений особистий внесок дисертанта та наведена інформація щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

У першому розділі дисертант аналізує сучасні дані щодо розповсюдженості гіпертонічної хвороби, теорії її виникнення. Також у першому розділі наведені дані про роль аркуатного ядра гіпоталамуса у регуляції артеріального тиску, наведені його анатомічні особливості. Наприкінці аналізу даних літератури дисертант визначає невирішені питання щодо ролі аркуатного ядра гіпоталамуса у патогенезі формування артеріальної гіпертензії

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» дисертант обґрунтовує принципи формування експериментальних груп щурів, розкриває дизайн дослідження, описує застосовані ним патофізіологічні, інструментальні, імуногістохімічні, біохімічні, морфо-денситометричні методики та використане обладнання, а також статистичні методи оцінки достовірності отриманих результатів.

Третій розділ присвячений особливостям стану системи монооксиду азоту аркуатного ядра гіпоталамусу щурів із експериментальними моделями артеріальної гіпертензії. В ньому автором наведені таблиці із даними про вміст, концентрацію та питому площу трьох ізоформ синтази монооксиду азоту, показники експресії їх мРНК та дані щодо кінцевих метаболітів нітритів та нітротирозину. Продемонстровано, що у щурів контрольної групи найбільш представленою за вмістом була eNOS. Водночас формування артеріальної

На підставі отриманих результатів дисертаційної роботи дисертантом сформульовані шість висновків, які логічно витікають з аналізу та обговорення отриманих результатів та повністю відповідають положенням, що були сформульовані в меті та завданнях роботи.

Дисертаційна робота написана грамотно, лаконічно викладені матеріали досліджень, наукових положень та висновків. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та якісними оригінальними мікрофотографіями.

НЕДОЛІКИ ДИСЕРТАЦІЇ ЩОДО ЇЇ ЗМІСТУ І ОФОРМЛЕННЯ

За результатами аналізу дисертаційної роботи Тіщенка С.В. слід зазначити її важливість та значущість для сучасної патологічної фізіології. Між тим, визнаючи здобутки дисертаційного дослідження, є необхідним висловити і деякі зауваження, які не є принциповими та не знижують якість дисертаційної роботи.

1. У главах власних досліджень є посилання на результати дослідження та думки інших авторів, можливо краще б було перенести ці посилання до глави «Аналіз та обговорення отриманих результатів».

2. Популяційний аналіз нейронів суб'ядер АрЯ гіпоталамуса проводився виключно за площею їх ядер, не враховуючи вміст у них РНК. Бажано було для більш повної картини морфо-функціонального стану нейронів використати обидва показника.

Під час аналізу виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. В роботі Вами були встановлені міжмодельні відмінності вмісту нейропептидів. Так, наприклад, вміст нейротензину перевищував значення контролю в обох моделях, але у щурів із есенціальною моделлю артеріальної гіпертензії він був найвищим. Як Ви можете це пояснити?

2. Ви встановили різноспрямовані зміни розмірів ядер нейронів у суб'ядрах аркуатного ядра гіпоталамусу в групах з артеріальною гіпертензією. На Вашу думку із чим це пов'язано, чи це спадкові анатомічні особливості, або патологічний вплив підвищеного артеріального тиску, чи ще щось інше?

ВИСНОВОК

Розглянувши наукові публікації зараховані за темою дисертації, саму дисертаційну роботу Тіщенка Сергія Вікторовича на тему «Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану нейронів аркуатного ядра гіпоталамусу при артеріальній гіпертензії різного генезу» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» 14.03.04 – патологічна фізіологія, вважаю, що робота є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, які надають нові уявлення про етіопатогенез формування артеріальної гіпертензії.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота **Тіщенка Сергія Вікторовича «Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану нейронів аркуатного ядра гіпоталамусу при артеріальній гіпертензії різного генезу»** повністю відповідає пп. 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.

Завідувача кафедрою патофізіології
Української медичної стоматологічної
академії МОЗ України,
д.мед.н., професор



В.О. Костенко

Підпис засвідчений

Вчений секретар, доцент

05.09.2019



Філатова В.Л.