

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 з курсом
нормальної фізіології

Запорізького державного медичного університету МОЗ України

Данукала Максима Вікторовича

на тему: «Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану структур
дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus при експериментальній
артеріальній гіпертензії різного генезу»,

представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 17.600.019

Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом
МОН України від 20.01.2021 р. №72 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

На сьогоднішній день актуальність більш глибокого вивчення патогенезу артеріальної гіпертензії не викликає сумніву. Адже ряд епідеміологічних досліджень свідчить про зростаючі показники смертності та інвалідизації від ускладнень цієї хвороби. Сьогодні відома велика кількість етіопатогенетичних видів артеріальної гіпертензії. Вони відрізняються причинами що призводять до стійкого підвищення артеріального тиску. Проте питання в тому, чи однакові механізми призводять до формування стійкої артеріальної гіпертензії різних видів? В контексті цієї проблеми в даній роботі автор розглядає саме нейрогенний контур регуляції артеріального тиску у щурів, як один із найдискутабельніших сьогодні. Фундаментальними елементами нейрогенного контролю артеріального тиску є саме структури стовбуру головного мозку, а саме: блакитна пляма, ядро солітарного тракта, дорсальне моторне ядро. Вивчення функціонального стану цих структур і представлено в дисертаційні

роботі. Доцільним також є вибір моделей артеріальної гіпертензії: есенціальної та вторинної ендокринно-асоційованої, як найбільш поширених в людській популяції.

Підсумовуючи, зазначу, що проблема, котру вирішує автор в представленій роботі є безумовно актуальною і важливою для фундаментальної медицини.

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). Дисертантом самостійно проведено моделювання ендокринно-сольової артеріальної гіпертензії, гістохімічна підготовка препаратів головного мозку щура, імуногістохімічне та морфоденситометричне дослідження структур блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра, статистична обробка та аналіз отриманих даних.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і

рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, програма досліджень чітко відповідає меті і поставленим завданням. Дослідження ґрунтується на достатній кількості матеріалу. Для вирішення поставлених задач та досягнення мети автором було проведено морфоденситометричне та імуногістохімічне дослідження структур блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра у трьох експериментальних групах щурів: контрольні, із спадковою артеріальною гіпертензією (лінії SHR), що відповідає есенціальній артеріальній гіпертензії людини і експериментальною ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією, що є моделлю вторинної ендокринно-асоційованої артеріальної гіпертензії. Сформованість артеріальної гіпертензії у щурів підтверджувалась за

результатами 5-и разового неінвазивного вимірювання артеріального тиску на сертифікованому апараті ВР-2000 протягом експерименту. В кожній експериментальній групі було по 15 щурів, включаючи 5 тварин, яким інтацеребровентикулярно вводили колхіцин з метою кращої імуногістохімічної детекції нейропептидів (мозкового натрійуретичного пептиду та ангіотензину II).

Таким чином, грамотний методологічний підхід, сучасний рівень використаних методів дослідження, репрезентативність вибірки та актуальні статистичні методи, чітке формулювання мети і завдань дослідження, вирішення яких у сукупності розв'язують наукову задачу, дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки і рекомендації достовірними і науково-обґрунтованими.

Новизна дослідження та одержаних результатів

На підставі проведених досліджень автором вперше була надана комплексна характеристика морфофункціональних особливостей структур блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра у щурів із артеріальною гіпертензією різного генезу.

Розширено сучасні знання про морфопопуляційні зміни нейронів досліджуваних структур при есенціальній та ендокринно-сольовій моделях артеріальної гіпертензії щурів шляхом визначення особливостей вмісту нуклеїнових кислот в дрібних, середніх та великих ядрах нейронів блакитної плями, ядра солітарного тракта і дорсального моторного ядра гіпертензивних тварин.

Поглиблено сучасні уявлення про особливості експресії ізоформ синтази оксиду азоту в структурах блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра стовбуру мозку у щурів із етіопатогенетично відмінними формами артеріальної гіпертензії, а також вперше надана їх комплексна оцінка в цих структурах.

Доповнено сучасні знання про особливості експресії пресорного (ангіотензину II) та депресорного (мозковий натрійуретичний пептид)

нейропептидів у вищезазначених структурах а також про зміни співвідношення показників їх експресії в них при артеріальній гіпертензії різного генезу.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в галузі фундаментальної медицини, зокрема в патологічній фізіології. Так проведене дослідження вказує на наявність патогенетичних особливостей морфофункціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus при експериментальній артеріальній гіпертензії різного генезу. Морфофункціональний стан вказаних вище структур стовбуру головного мозку оцінювався автором комплексно і характеризувався за показниками морфоденситометричних та структурно-популяційних змін їх нейронів, особливостей експресії ізоформ синтази монооксиду азоту, депресорного (мозковий натрійуретичний пептид) та пресорного (ангіотензин II) нейропептидів на фоні стійкого підвищення артеріального тиску. Особливу цікавість представляє встановлені на фундаментальному рівні відмінності морфофункціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus в залежності від етіології та патогенезу артеріальної гіпертензії, що вказує на патогенетичні особливості стану регуляторних систем при різних формах артеріальної гіпертензії.

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.

Зміст дисертації, її завершеність в цілому

Структура дисертаційної роботи є типовою, викладена на 236 сторінках машинопису і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Список літератури містить 198 джерел (12 кирилицею та 186 латиницею), що є достатньою кількістю. Робота ілюстрована 84 рисунками та 19 таблицями.

У «Вступі» дисертант розкриває актуальність обраної проблеми та обґрунтовує доцільність досліджень. Мету сформульовано чітко і конкретно, завдання дослідження викладені логічно і послідовно, чітко описані методи дослідження, наукова новизна, практичне і теоретичне значення роботи, вказані особистий внесок дисертанта та публікації за темою дисертаційної роботи.

Розділ 1. Детальний аналіз дисертаційної роботи встановив, що огляд літератури написаний змістовно, використано достатній об'єм вітчизняних та закордонних джерел. Складається із 3-х підрозділів, в яких автором представлені сучасні дані щодо будови та функцій блакитної плями, ядра солітарного тракта та досального моторного ядра. Окремо визначені ряд питань, що недостатньо вивчені та які необхідно вирішувати. Серед них – порушення морфо-функціонального стану та особливості пептидергічної системи структур блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра при артеріальній гіпертензії.

Розділ 2. У другому розділі, що складається із 3-х підрозділів, висвітлені основні етапи роботи. Детально описані моделі артеріальної гіпертензії на яких проводилося дослідження. Вказано описання всіх методик, що були застосовані в даній роботі. Описано та обґрунтовано використання в дослідженні методів статистичної обробки даних, які є сучасними та відповідають вирішенню поставленої мети.

Розділ 3. Третій розділ складається із 4-х підрозділів та присвячений морфоденситометричним характеристикам нейронів блакитної плями, ядра солітарного тракта, дорсального моторного ядра у експериментальних щурів

нейропептидів у вищезазначених структурах а також про зміни співвідношення показників їх експресії в них при артеріальній гіпертензії різного генезу.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в галузі фундаментальної медицини, зокрема в патологічній фізіології. Так проведене дослідження вказує на наявність патогенетичних особливостей морфофункціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus при експериментальній артеріальній гіпертензії різного генезу. Морфофункціональний стан вказаних вище структур стовбуру головного мозку оцінювався автором комплексно і характеризувався за показниками морфоденситометричних та структурно-популяційних змін їх нейронів, особливостей експресії ізоформ синтази монооксиду азоту, депресорного (мозковий натрійуретичний пептид) та пресорного (ангіотензин II) нейропептидів на фоні стійкого підвищення артеріального тиску. Особливу цікавість представляє встановлені на фундаментальному рівні відмінності морфофункціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus в залежності від етіології та патогенезу артеріальної гіпертензії, що вказує на патогенетичні особливості стану регуляторних систем при різних формах артеріальної гіпертензії.

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.

при артеріальній гіпертензії різного генезу. В даному розділі також представлений розподіл нейронів за площею їх ядер в кожній із досліджуваних структур. В кінці розділу за результатами отриманих даних автором встановлені особливості морфоденситометричних параметрів ядер нейронів досліджуваних структур а також особливості морфоструктурної перебудови в структурах блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра при артеріальній гіпертензії різного генезу.

Розділ 4. Четвертий розділ присвячений особливостям експресії ізоформ синтази оксиду азоту в структурах блакитної плями, ядра солітарного тракта, дорсального моторного ядра у експериментальних щурів при артеріальній гіпертензії різного генезу. Цей розділ складається із 3-х підрозділів. Результати роботи показали, що при артеріальній гіпертензії, в залежності від етіопатогенезу існують певні особливості експресії ізоформ синтази оксиду азоту у структурах, що вивчалися.

Розділ 5. У п'ятому розділі автор наводить показники експресії пресорного (ангіотензин II) та депресорного (мозковий натрійуретичний пептид) нейрогормонів в структурах блакитної плями, ядра солітарного тракта, дорсального моторного ядра у експериментальних щурів при артеріальній гіпертензії різного генезу. Цей розділ містить 6 підрозділів, достатньо ілюстрований, має резюме отриманих результатів.

Розділ 6. У розділі 6 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» наведено узагальнення отриманих даних та порівняння основних результатів дослідження з даними інших науковців. Продемонстровано навички критичного мислення та співставлення власних результатів із даними, отриманими іншими дослідниками, що свідчить про високий рівень наукової кваліфікації автора.

Висновки дисертації сформульовані повноцінно і конкретно, повністю відповідають положенням, зазначеним у меті і завданнях. Дисертаційне дослідження містить дані, що складають новизну в теоретичному і практичному відношеннях.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: 5 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 3 статті у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами (Web of Science); 1 стаття у зарубіжному журналі; 8 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота Данукала Максима Вікторовича є завершеною науковою працею, що чітко відповідає поставленій меті, вирішує важливі завдання сучасної патофізіології. Матеріал викладений послідовно, проведений глибокий статистичний аналіз. Виявлені закономірності та сформульовані висновки не викликають сумнівів, але є деякі недоліки, які суттєво не впливають на якість наукового дослідження.

Недоліки:

1. У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» (п.2.3 «Методи статистичного аналізу» повідомляється, що автор визначав «ймовірність відмінності вибірок (p)», проте цей статистичний показник має назву ймовірність (ризик) похибки.

2. У п.2.3 «Методи статистичного аналізу» автору потрібно було б детальніше описати статистичний метод, яким він користувався саме для порівняння частот, що, зокрема, застосовувалося для аналізу даних табл. 3.4 «Показники розподілення нейронів за площею ядра».

3. Преамбула до загальних висновків дещо перевантажена відомостями щодо актуальності дослідження. На наш погляд, доцільно було б обмежитися лише формулюванням вирішеного у дисертації наукового завдання.

4. У тексті зустрічаються поодинокі граматичні та стилістичні помилки.

Зазначені недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

В порядку дискусії хотілося б одержати відповіді на такі питання:

1. Із чим Ви пов'язуєте встановлені неоднозначні відмінності показників експресії ізоформ синтази оксиду азоту в структурах блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра у щурів з ендокринно-сольовою моделлю артеріальної гіпертензії?

2. Як Ви оцінюєте теоретичне та практичне значення результатів міжмодельного порівняння морфофункціонального стану структур блакитної плями, ядра солітарного тракта та дорсального моторного ядра у щурів із різними видами артеріальної гіпертензії?

3. При проведенні імуногістохімічного дослідження Ви оцінювали показники вмісту, концентрації та питомої площі імунореактивного матеріалу до відповідної ізоформи NO-синтази. Наскільки важливим був цей підхід при інтерпретації результатів Вашого дослідження?

Висновок

Дисертаційна робота Данукала Максима Вікторовича «Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus при експериментальній артеріальній гіпертензії різного генезу» є закінченим науковим дослідженням, яке проведене із застосуванням сучасних методів клінічного дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Якість підготовки дисертаційної роботи свідчить про достатнє опанування компетентностями, необхідними для здійснення дослідницької діяльності. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових працях зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

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 Данукала Максима Вікторовича «Патогенетичні особливості морфо-функціонального стану структур дорсального комплексу n. vagus та locus coeruleus при експериментальній 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 за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент –
завідувач кафедри патофізіології
Української медичної
стоматологічної академії МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



В.О. Костенко

Підпис засвідчую
Вчений секретар, доцент



В.Л. Філатова