

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Яценко Катерини Валентинівни «Механізми органічного ураження головного мозку і методи їх корекції», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

1. Актуальність теми дисертації.

Вивчення органічних уражень головного мозку дітей є однією з актуальних проблем неврології, патологічної фізіології, патологічної морфології. Надзвичайно важливим видається з'ясування патогенетичних механізмів розвитку перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ), яка призводить до тяжких наслідків, таких, як дитячий церебральний параліч (ДЦП), симптоматична епілепсія та перинатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Ці патологічні стани виникають внаслідок негативного впливу несприятливих факторів на плід або новонароджену дитину. Високий рівень пластичності центральної нервової системи (ЦНС) новонародженого дозволяє подолати патологічні зміни. Тому в деяких випадках у дитини не залишається ніяких симптомів після такого ушкодження. Але в більшості випадків залишаються резидуальні явища, які можуть переростати в більш важку патологію.

Арсенал фармакологічних засобів для лікування наслідків органічних уражень головного мозку налічує багато препаратів із різними механізмами дії, але пошуки більш ефективних нейропротекторів досі тривають.

В останні роки увагу дослідників привертає можливість застосування неінвазивних методів для лікування захворювань нервової системи. Проте впровадження в клінічну практику методик нейростимуляції має базуватися на глибокому розумінні механізмів їхньої дії, отриманому на достатньому експериментальному матеріалі. Вивчення означеного кола питань можливе в експериментальних умовах із залученням адекватних моделей патології у лабораторних тварин.

З огляду на викладене, дисертаційна робота К.В. Яценко, присвячена

дослідженню патогенетичних механізмів розвитку перивентрикулярної лейкомаляції та аналізу механізмів нейропротекторної дії неінвазивних інструментальних методів нейростимуляції, а також дослідженню можливості корекції функціонального стану ЦНС дитини при органічних ураженнях головного мозку, є, без сумніву, актуальною.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Робота виконана в рамках наукових програм відділу цитології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи Інституту, яка спрямована на дослідження молекулярних механізмів міжклітинної та внутрішньоклітинної сигналізації в нормі та при патології.

3. Структура та обсяг дисертації.

Дисертація має традиційну структуру і складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалів та методів, 5 розділів з викладенням результатів досліджень та їх обговоренням, 8 висновків і списку використаних джерел наукової літератури. Останній налічує 325 робіт, переважно закордонних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована і документована 48 рисунками і 25 таблицями.

4. Характеристика змісту і новизни дисертаційної роботи.

У першому розділі наведено критичний аналіз сучасних наукових літературних джерел щодо стану вивчення органічного ураження головного мозку та методів корекції функціонального стану ЦНС дитини при цій патології.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» описані експериментальні *in vivo* та *in vitro* моделі перивентрикулярної лейкомаляції, методи виділення та культивування клітин різного генезу, методи імуногістохімії, методи електроенцефалографії, електронейроміографії, транскраніальної доплерографії судин голови, застосовані методи лікування.

У третьому-сьомому розділах наведено результати експериментальних

досліджень і статистичний аналіз отриманих даних.

Уперше на створеній *in vitro* моделі ПВЛ показано, що спільна дія киснево-глюкозної депривації (КГД) та ліпополісахаридів (ЛПС) має найбільш пошкоджуючий вплив на нервову тканину порівняно з кожним із цих чинників окремо. Спільна дія КГД та ЛПС призводить до значного вивільнення цитозольного ферменту лактатдегідрогенази в культуральне середовище, деградації основного білка мієліну, що свідчить про пошкодження білої речовини головного мозку, та спричиняє виражений реактивний астро- та мікрогліоз в органотиповій культурі зрізів головного мозку.

Уперше на короткостроковій культурі дисоційованих гіпокампальних клітин показано, що мікрополяризація підвищує метаболічну активність нервових клітин у нормі та запобігає їх ушкодженню при моделюванні процесу нейрозапалення. Отримані дані розширюють уявлення про нейропротекторні механізми, які задіяні в умовах використання мікрополяризації. За результатами цього фрагменту дисертаційної роботи отримано патент.

Уперше на моделі короткострокової культури дисоційованих гіпокампальних клітин виявлена здатність мікрополяризації впливати безпосередньо на нейритогенез та стабілізувати стан нервових клітин.

Показано також, що позитивна динаміка електронеуроміографічних показників після курсу комплексного лікування з застосуванням методу мікрополяризації свідчить про поліпшення функціонального стану нейром'язового апарату, що відбувається завдяки оптимізації впливів на нього надсегментарних структур рухового аналізатора.

Продемонстровано, що включення транскраніальної мікрополяризації до лікувально-реабілітаційного комплексу пацієнтів з органічними ураженнями головного мозку забезпечує позитивну динаміку показників транскраніальної доплерографії судин голови.

Таким чином, дисертантка успішно вирішила завдання роботи і отримала нові наукові результати.

У восьмому розділі «Обговорення результатів» здійснено аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження, на основі яких зроблено 8 висновків.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційного дослідження К.В. Яценко мають передусім фундаментальне значення, оскільки значно розширюють уявлення про клітинні механізми розвитку перивентрикулярної лейкомаляції, яка є однією з причин прогресуючого зростання частоти органічних уражень головного мозку, до наслідків яких належать ДЦП, симптоматична епілепсія та перинатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія.

Практичне значення отриманих результатів полягає в знаходженні нових підходів до лікування органічних уражень головного мозку за допомогою неінвазивних методів нейростимуляції. Розроблену в дисертаційній роботі експериментальну *in vitro* модель перивентрикулярної лейкомаляції можна використовувати під час дослідження патогенетичних механізмів розвитку перивентрикулярної лейкомаляції, а також для пошуку шляхів нейропротекції головного мозку при даній патології.

За результатами проведених досліджень отримано патент на корисну модель №142371 "Система для дослідження впливу мікрополяризації на клітинні культури *in vitro*".

На підставі проведених інструментально-нейрофізіологічних і клініко-неврологічних досліджень показано, що комплексна реабілітація з використанням транскраніальної мікрополяризації дозволяє досягти вірогідно більш вираженого позитивного ефекту у порівнянні з загальноприйнятою технологією лікування органічних уражень головного мозку.

Встановлено, що застосування мікрополяризації в комплексній реабілітації дітей з органічними ураженнями головного мозку дає можливість знизити об'єм медикаментозного навантаження, що особливо важливо для сучасної педіатрії й дитячої неврології.

Впровадження технології комплексної реабілітації дітей з органічними

ураженнями головного мозку з використанням методу транскраніальної мікрополяризації в "Неврологічній клініці доктора Яценко" (м. Київ) є практичною реалізацією виконаних досліджень.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Для забезпечення достовірності основних наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, автором правильно обрані методологія, схеми та методи проведення експериментальних досліджень. Вони відповідають обраній темі та мають достатній об'єм. Всі дослідження супроводжувалися адекватним контролем.

Вісім висновків дисертаційної роботи сформульовані чітко і ясно; вони випливають із результатів власних досліджень. Робота відзначається ретельністю виконання, методично правильним рішенням проблеми. Отримані результати досліджень опрацьовані за допомогою адекватної статистичної методики, що надає їм об'єктивного характеру і не викликає сумнівів щодо їхньої достовірності.

7. Дискусійні питання та зауваження.

Дисертаційна робота К. В. Яценко є серйозним фундаментальним дослідженням, що вирішує комплекс важливих питань теорії і практики медицини, насамперед, в галузі патофізіології та неврології.

Разом з тим в процесі ознайомлення з роботою виникли деякі зауваження та запитання, а саме:

1. У досліджах із трансплантацією нейральних прогеніторних клітин після ішемічного ушкодження мозку мишей було показано достовірне збільшення BrdU-імунопозитивних клітин та посилення нейрогенезу в субгранулярній зоні зубчастої звивини морського коника. Це не викликає сумніву. Адже це результат трансплантації нейральних прогеніторів. Але чи можна це трактувати як посилення нейрогенезу резидентних нейральних стовбурових клітин?

2. На с.249 дисертантка пише, що мікрогліоцити «розвиваються в передньому мозку з 16 по 22 тиждень», посилаючись на публікації 2005-2006 рр. Насправді мікрогліоцити утворюються набагато раніше у жовтковому мішку, після чого мігрують у нервову трубку (K. Lenz, L. Nelson. Front. Immunol., 2018 |<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00698>).
3. При обговоренні отриманих результатів дисертантка цитує сучасні наукові джерела, демонструючи неабияку ерудицію. Однак, описуючи роль глії у процесах нейрозапалення та нейродегенерації, бажано було би послатися також на роботи корифея гліології А. Verkhratsky. Крім того, перераховуючи гліальні клітини ЦНС (с. 253) потрібно було вказати також епендимоцити і таніцити.
4. Обговорення отриманих результатів дисертантка успішно ілюструє схемами. Однак на схемі рис. 8.1 замість «клітинні фактори» правильніше було би вказати «внутрішньоклітинні фактори», а схема на рис. 8.2 модифікована зі статті Q.Young et J.Zhou, 2019, не зовсім вдала.
5. В дисертації, як у будь-якому рукописі, зустрічаються невдалі вирази та опечатки. Наприклад. «чутливі» олігодендроцити (с. 245), «периферичні тканини» (с. 252). Потрібно «спільні» замість «сумісні», «початковий» замість «начальний», «диференційовані» замість «дифференційовані».

Відзначені зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, мають лише дискусійний, уточнюючий або рекомендаційний характер.

8. Загальний висновок.

Дисертаційна робота Катерини Валентинівни Яценко «Механізми органічного ураження головного мозку і методи їх корекції» за своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, відповідністю висновків отриманим експериментальним даним, науково-практичною значимістю основних положень для сучасної патофізіології, повністю відповідає всім вимогам п. 10 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету

Міністрів України від 24.07.2013 року №567 із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019, № 607 від 15.07.2020, які висуваються до докторських дисертацій, і її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Завідувач кафедри гістології та ембріології

Національного медичного

університету імені О.О. Богомольця,

член-кореспондент НАМН України,

професор, д.мед.н.

Ю. Б. Чайковський



12.10.2020 р.