

Голові разової спеціалізованої Вченої Ради PhD 7593
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України
доктору біологічних наук, професору,
заступнику директора з наукової роботи,
завідувачу відділу біофізики іонних каналів
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України
Лук'янець Олені Олександрівні

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу

Нестеренко Юлії Анатоліївни

«Морфофункціональні особливості спонтанного відновлення після травмування
спинного мозку у мишей різної статі»,

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань

09 – біологія за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія

Актуальність проблематики дисертаційного дослідження. Дослідження регенеративних спроможностей організму за травми спинного мозку (ТСМ) є важливою проблемою не тільки в галузі біології та медицини, а також соціально-економічною, оскільки ТСМ призводять до серйозних порушень багатьох функцій організму та тяжких фізичних, психологічних і соціальних наслідків, знижуючи працездатність та здатність до самообслуговування, призводячи до інвалідності та впливаючи на всі сфери життєдіяльності людини, включно з тривалістю життя. За статистичними оцінками, у світі щорічно реєструється близько 250 000 - 500 000 нових випадків ТСМ, найпоширенішими причинами яких є дорожньо-транспортні пригоди (25-30% всіх випадків), спортивні інциденти (10-15%), а також падіння (25-40%),

особливо серед людей старшого віку. ТСМ в основному вражають молодих людей віком від 16 до 30 років, особливо чоловіків (80% усіх випадків ТСМ). Важливими факторами ТСМ є військові конфлікти та насильство, що є особливо актуальним в Україні у наш час надзвичайних викликів. ТСМ є одним з найбільш затратних медичних станів для суспільства: витрати на медичне лікування та реабілітацію можуть сягати еквіваленту у сотні тисяч доларів на одного пацієнта протягом його життя; постраждалим необхідна постійна допомога та підтримка з боку сім'ї чи спеціалізованих закладів. Усе вищезазначене відображає серйозність проблеми ТСМ і надзвичайну важливість наукових досліджень у цій сфері, спрямованих на розробку нових методів лікування, реабілітації та відновлення для поліпшення якості життя людей, які зазнали таких травм.

Створення новітніх клітинних та біоінженерних технологій із застосуванням стовбурових клітин, нейроімплантатів та інших інноваційних підходів відкриває нові горизонти для пацієнтів з ТСМ, але потребує науково обґрунтованих доклінічних досліджень на адекватних експериментальних моделях. Актуальність досліджень ТСМ і їх відповідність сучасним світовим трендам засвідчує також експоненційне зростання кількості публікацій за цією тематикою за даними PubMed, яка наразі становить майже 92 тис. наукових статей. Водночас пильну увагу привертають можливості відновлення нервової тканини після ТСМ, а також вплив ТСМ на органи видільної та репродуктивної систем залежно від статі, особливості та механізми яких на сьогодні досліджені недостатньо.

Отже, актуальність дослідження особливостей відновлення нервової тканини після ТСМ та впливу ТСМ на видільну і репродуктивну системи організму зумовлена викликами сьогодення та вимагає детальної морфофункціональної оцінки тканини СМ й органів зазначених систем на адекватній експериментальній моделі, і саме цим питанням присвячено дисертаційне дослідження Нестеренко Ю.А.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Нестеренко Ю.А. виконана у відділі фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України в рамках

планової науково-дослідної теми «Молекулярно-генетичні та фармакологічні засоби впливу на клітинні механізми неврологічних розладів» (№ д/р 0118U007343).

Наукова новизна положень, результатів та висновків дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Нестеренко Ю.А. має значну наукову новизну, яка полягає у визначенні статевих відмінностей у процесах відновлення тканини спинного мозку та моторних функцій після ТСМ, а саме значно швидших та ефективніших регенеративних процесах після ТСМ у самиць порівняно з самцями мишей. Авторкою поглиблено уявлення щодо відмінностей впливу ТСМ на видільну і репродуктивну системи у мишей різної статі упродовж 12-міс періоду після травми: більш виражені і тривалі дегенеративні зміни (прояви клітинно-запальної інфільтрації, застійних явищ, кістозних змін) в органах видільної та репродуктивної системи у самців та менш значні і такі, що виявлялись лише на пізніх етапах посттравматичного періоду - у самиць. Вперше встановлено достовірні відмінності рівня спастичності задньої іпсилатеральної кінцівки (ЗІК) між групами мишей різної статі.

Теоретичне і практичне значення одержаних результатів. Дисертаційна робота Нестеренко Ю.А. має фундаментальне значення у галузі біології, а також медицини, оскільки розкриває особливості дегенеративних та функціональних процесів у нервовій тканині СМ та органах видільної і репродуктивної систем обох статей після травмування СМ у мишей. Матеріали дисертації містять детальну морфологічну характеристику тканини СМ самців і самиць (зони рубцювання в місці перетину та суміжних інтактних ділянок тканини поперечника СМ) та дегенеративних змін в органах видільної (нирки, сечовий міхур) і репродуктивної систем (сім'яники, придатки сім'яників, сім'яні міхурці, яєчники, матка) еспериментальних тварин, і представляють окрему цінність як наочний матеріал, що демонструє патоморфологічну основу проявів функціональних розладів після ТСМ у часовому проміжку до 12 міс після травми.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у створенні наукового підґрунтя для розробки ендогенних та екзогенних технологій відновлення пошкодженої нервової тканини, а також органів видільної і репродуктивної систем

після ТСМ з урахуванням встановлених статевих відмінностей з метою удосконалення клінічних протоколів лікування наслідків ТСМ.

Заслугове на окрему увагу оптимізована в дисертаційному дослідженні модель ТСМ – лівобічний половинний перетин (ЛПП) у мишей лінії *FVB* різної статі, яка може бути рекомендована для використання на доклінічному етапі апробації різних способів відновлення тканин нервової, видільної і репродуктивної систем та лікування наслідків ТСМ.

Матеріали дисертації Нестеренко Ю.А. можна рекомендувати для впровадження у педагогічний процес з медичних та біологічних спеціальностей у закладах вищої освіти.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, сформульованих у дисертації, та їх достовірність. Наукові положення та висновки дисертації є цілком достовірними, в достатній мірі обґрунтованими. Це зумовлено використанням широкого комплексу адекватних поставленим завданням сучасних методів дослідження – експериментального моделювання, морфологічних, імуногістохімічних, функціональних, статистичних.

Представлена дисертаційна робота базується на результатах, отриманих *in vivo*. Дизайн дисертаційного дослідження складний і багатоетапний. Спектр досліджень включає відтворення експериментальної моделі ЛПП СМ у мишей лінії *FVB* різної статі з наступним дослідженням у динаміці (упродовж 1-го, 2-го тижня та з 1-го по 12-й місяць після ТСМ) структурних змін тканини спинного мозку, органів видільної і репродуктивної систем та функціональних показників локомоторної активності й рівня спастичності ЗІК мишей різної статі. Досліджувані показники порівнюються між групами мишей різної статі та з відповідною контрольною групою (інтактні тварини), а також у межах груп у динаміці експерименту. Обрана модель ТСМ є найбільш наближеною до клінічних випадків і має ряд переваг, що забезпечило високу виживаність тварин і дозволило провести довготривале спостереження за відновленням після ТСМ.

Для морфологічного аналізу автором використано біологічний матеріал експериментальних мишей – тканину СМ, органів видільної (нирки, сечовий міхур) і

репродуктивної систем (сім'яники, придатки сім'яників, сім'яні міхурці, яєчники, матка) та застосовано класичні оглядові (забарвлення гематоксилін-еозином) та імуногістохімічні (забарвлення на маркер мікротрубочок нейронів β (III)-tubulin, маркер соми астроцитів GFAP, маркер білка мієліну MBP, маркер соми мікрогліальних клітин Iba-1) методики, світлової і лазерної скануючої конфокальної мікроскопії.

Для дослідження функціонального стану експериментальних тварин після TCM використано спектр адекватних методик: оцінка локомоторної функції ЗІК за шкалою Basso-Beattie-Bresnahan (BBB, оцінює ступінь відновлення або порушення здатності до рухів, координації та моторної активності) і шкалою Basso (B, кількісна оцінка моторних функцій) та оцінка спастичності ЗІК за шкалою Ashworth (дозволяє кількісно оцінити ступінь збільшення тону м'язів та обмеження рухів).

З метою аналізу отриманих кількісних даних авторкою використано адекватні статистичні методи варіаційної статистики: непараметричний ранговий дискримінантний аналіз ANOVA Краскела-Уолліса для множинного порівняння кількох незалежних груп, тест Фрідмана для порівняння залежних груп (в динаміці спостереження); кореляційний аналіз із застосуванням рангового критерію Спірмена.

Дисертаційна робота Нестеренко Ю.А. виконана з дотриманням біоетичних норм. Достовірність отриманих результатів не викликає сумніву, оскільки забезпечена достатньою кількістю експериментальних досліджень на достатній вибірці лабораторних тварин та використанням сучасних методів математичного аналізу. Об'єм проведених досліджень є достатнім для встановлення виявлених в роботі закономірностей, а логічна побудова роботи, аналіз та статистична обробка даних результатів дослідження дозволили авторці чітко аргументувати основні висновки дисертаційної роботи.

Повнота викладу основних результатів у наукових фахових виданнях. Основні наукові результати дисертації Нестеренко Ю.А. опубліковано у 21 науковій праці, у тому числі 6 статтях, з яких 4 – статті у наукових фахових виданнях України категорії А за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія, що індексуються в базах даних Scopus / Web of Science; 2 – статті у закордонних виданнях, проіндексованих у Scopus /

Web of Science, віднесених до 1-го квартилю (Q1) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank / Journal Citation Reports. Апробацію результатів засвідчують 15 тез доповідей на українських та міжнародних наукових з'їздах, конгресах, конференціях, 4 з яких – за кордоном.

Загальна характеристика роботи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, розділу результатів власних досліджень (у складі 7 підрозділів), розділу їх обговорення, висновків, списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертації становить 174 сторінки; основну частину роботи викладено на 141 сторінці, ілюстровано 57 рисунками, 2 таблицями. Список посилань містить 187 найменувань латиною, 26,7 % всіх посилань зроблені на джерела, опубліковані упродовж останніх 5 років.

Анотація дисертаційної роботи представлена українською і англійською мовами та містить, згідно з чинними вимогами, короткий узагальнений виклад змісту дисертаційного дослідження і основних його результатів, а також список публікацій здобувачки за темою дисертації.

У вступі до дисертаційної роботи (7 с.) автор детально обґрунтовує актуальність даної проблеми та доцільність проведення даних досліджень, наводить відомості про зв'язок дисертаційної роботи з науковими темами відділу фізико-хімічної біології клітинних мембран Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Мета роботи та завдання (всього 8) сформульовані чітко. Наведена автором інформація про об'єкт, предмет, методи дослідження, новизну результатів, їх практичну значущість, апробацію та особистий внесок здобувача дають чітке уявлення про проведену роботу.

Слід зазначити, що при формулюванні завдань можна було б уникнути зайвої деталізації статистичних методів, що плануються до застосування, адже вони наведені у відповідному розділі.

Огляд літератури (26 с.) написаний на основі аналізу існуючих даних стосовно досліджуваної проблематики, складається з чотирьох підрозділів, у яких представлено сучасний стан вивчення питання щодо характеристики спинного мозку, органів видільної та репродуктивної систем за умов розвитку наслідків ТСМ.

У підрозділі 1.1 надано загальну характеристику особливостей нервової системи, а саме наведено загальні відомості щодо будови і функцій спинного мозку, охарактеризовано наслідки травм СМ та наведено відомі моделі травм СМ з обґрунтуванням застосування у роботі моделі половинного перетину СМ, зроблено акцент на морфологічних змінах тканини СМ після травми, механізмах утворення посттравматичного рубця та його ролі в обмеженні функціонального відновлення СМ після травми. У підрозділі 1.2 наведено загальну характеристику будови органів видільної та репродуктивної системи мишей (проілюстровано 2 рисунками) та впливу на них ТСМ. У підрозділі 1.3 викладено відомі дані щодо відмінностей наслідків ТСМ у тварин різної статі та щодо можливих механізмів нейропротекторного впливу статевих гормонів на процеси відновлення нервової тканини. Підрозділ 1.4 присвячено особливостям впливу різного типу ТСМ на органи видільної та репродуктивної систем тварин. Матеріали розділу викладені у 4-х опублікованих працях (статті 1, 2, 5, 6 із наведеного в дисертації переліку).

В цілому, огляд літератури являє собою ґрунтовний аналіз сучасного стану розробки досліджуваної проблеми, глибина інформаційного пошуку склала більше 40 років. Однак, на мою думку, огляд літератури слід було б доповнити аналізом наявних матеріалів за останні 5 років, оскільки лише 50 із 187 цитованих авторкою джерел відповідають цьому критерію; а також завершити коротким підсумком з обґрунтуванням мети роботи.

У **розділі 2** «Матеріали та методи досліджень» (10 с.) авторка наводить характеристику лабораторних тварин та короткий виклад дизайну експериментальних досліджень. Детально описано методи дослідження: моделювання травми спинного мозку – ЛПП СМ; проведення оцінки локомоторної функції ЗІК за шкалами BBB і V та оцінки спастичності ЗІК за шкалою Ashworth; метод транскардіальної перфузії для фіксації тканин; виготовлення зрізів тканини СМ, органів видільної та репродуктивної систем мишей та їх забарвлення гематоксилін-еозином; методики імуногістохімічного забарвлення на фенотипові маркери структур клітин нервової тканини; мікроскопічні методи (світлову і лазерну скануючу конфокальну мікроскопію); зазначено використані реактиви та застосовані статистичні методи.

Перелік застосованих автором методів засвідчує високий сучасний методичний рівень проведених досліджень та адекватність обраних методів поставленій меті і завданням роботи. Матеріали розділу у частині розробки і апробації методологічних підходів, застосованих у дисертаційному дослідженні, викладені у 2-х опублікованих працях (статті 1, 5 із наведеного в дисертації переліку).

У **розділі 3** (86 с.) викладено основні результати проведеної роботи, він складається з 7 підрозділів.

Підрозділ 3.1 присвячений результатам дослідження моторної активності ЗІК тварин за шкалою ВВВ. Авторкою встановлено, що з 1-го тижня і до 12-го місяця посттравматичного періоду відбувалось поступове поліпшення рухової активності у тварин обох статей, при цьому у самиць спостерігали більшу функціональну активність у порівнянні з самцями. Однак, після 2-го місяця спостереження, показники функції стабілізувалися, досягаючи плато на 3-4 місяці. У самців рухова активність залишалась меншою, ніж у самиць, протягом всього періоду спостереження, із достовірними відмінностями між статями на всіх етапах. Підрозділ має належно оформлений інформативний ілюстративний супровід – 3 рисунки, що надають чітку візуалізацію отриманих даних.

У **підрозділі 3.2** наведено результати дослідження моторної функції ЗІК тварин за шкалою В. Так, упродовж 1-го тижня спостерігали відсутність рухів або слабкі рухи у колінних суглобах, як у самців, так і у самиць. З часом, на 2-му тижні, локомоторна активність почала зростати, особливо у самиць, і поступово збільшувалася, досягаючи найвищого рівня на 3-4 міс у самиць, зокрема, з покращенням координації рухів. До 9-12 міс активність самців залишалася стабільною, в той час як самиці демонстрували значні покращення, зокрема у координації рухів та підтримці хвоста. Загалом, у самиць виявлялась значно краща моторна функція порівняно з самцями протягом усього дослідження. Підрозділ проілюстровано 3 рисунками, що доповнюють та унаочнюють представлені результати.

У **підрозділі 3.3** викладено результати дослідження спастичності ЗІК тварин за шкалою Ashworth. Авторкою переконливо продемонстровано, що рівень цього показника поступово знижувався упродовж терміну дослідження у тварин обох

статей, однак у самців цей показник перевищував відповідний рівень у самиць. Розділ проілюстровано 3 рисунками, що чітко унаочнюють представлені результати.

У **підрозділі 3.4** наведено розподіл значень показників функції та рівня спастичності ЗІК експериментальних тварин. Показано, що на початкових етапах після травми більшість тварин мали низькі бали за шкалою ВВВ (0-2), з поступовим покращенням функціональних показників з часом. До 12-го місяця спостереження більшість самців і самиць мали бали 3-4 за шкалою ВВВ, що вказує на часткове відновлення локомоторної функції. Вагомою знахідкою є виявлена залежність патернів відновлення функцій від статі, із відзначенням значного покращення у самиць на пізніших термінах спостереження. Розділ проілюстровано 6 рисунками, що доповнюють та візуалізують представлені результати.

Необхідно однак зазначити, що аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, представлених у цьому розділі, значно підсилило б застосування відповідних статистичних методів (тест χ^2 або ж тест Фішера для порівняння розподілу частот показників).

У **підрозділі 3.5** представлено результати кореляційного аналізу показників функції та показників спастичності ЗІК експериментальних тварин, для оцінки зв'язку між якими авторкою використано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена r_s . У самців кореляція варіювала від слабкої позитивної у ранні терміни (1-2 тиж) до негативної у пізніші терміни (від 1 до 12 міс); у самиць - від негативної на перших етапах до позитивної на довготривалих термінах (9-12 міс), що представлено на 4 наведених діаграмах. Загалом позитивна кореляція між показником функції (ПФ) та показником спастичності (ПС) ЗІК свідчить про одночасне зростання обох показників, що вказує на негативний вплив травми на функцію кінцівки. Негативна кореляція вказує на відновлення моторної функції з одночасним зменшенням рівня спастичності.

Слід зазначити, що коефіцієнт кореляції між ПФ ЗІК та ПС ЗІК серед усіх варіантів аналізу не перевищував значення $r_s = (\pm 0,49)$, що за класичною класифікацією, відноситься до середнього ступеня зв'язку між показниками (кореляція оцінюється як слабка ($r_s < 0,25$), середня ($0,25 < r_s < 0,75$) і сильна ($r_s > 0,75$)). Поряд з коефіцієнтом кореляції у тексті потрібно вказувати значення p ; якщо $p > 0,05$, то

кореляція фактично відсутня. На мою думку, усіма показниками кореляції, для яких $p < 0,05$, можна було знехтувати, оскільки вони не мають значущих відмінностей, а залишити для аналізу і інтерпретації даних лише ті, що задовольняють вказаний критерій; це значно спростило би сприйняття матеріалу даного підрозділу.

Водночас, вагомим результатом слід вважати виявлену сильну позитивну кореляцію ПФ ($r_s = (0,95-0,99)$) та сильну негативну кореляцію ПС ($r_s = -(0,92-0,96)$) з часом: покращення локомоторної активності та зниження спастичності спостерігалися у самців і самиць з ТСМ у віддалені терміни дослідження.

Підрозділ 3.6 присвячений результатам морфологічного дослідження змін у тканині спинного мозку у мишей різних статей. На підставі аналізу зрізів СМ, забарвлених гематоксилін-еозином (**підрозділ 3.6.1**), а саме не лише зони перетину СМ, а і суміжних ділянок тканини СМ, авторкою детально задокументовано у часовому вимірі розвиток процесів запалення, набряку, васкуляризації, утворення та дозрівання фіброзного рубця, процесів демієлінізації, та відмінність цих процесів у тварин різної статі. Переконаливо продемонстровано та унаочнено за допомогою 1 макро- та 4 мікрофото, що до кінця спостереження (12 міс) у тварин сформувався зрілий гліальноволокнистий рубець, що характеризувався підвищеною клітинністю та наявністю аксональних сфероїдів у сусідніх тканинах.

Імуногістохімічна оцінка зрізів СМ (**підрозділ 3.6.2**) за допомогою лазерного скануючого конфокального мікроскопа дозволила виявити детальні структурні зміни в цитоархітектоніці тканини СМ експериментальних тварин, з фенотиповою візуалізацією основних структурних елементів нервової тканини – астроцитів (імуногістохімічне виявлення маркерного протеїну GFAP), нейронів (маркер мікротрубочок β (III)-tubulin), мієлінових волокон (маркер білка мієліну MBP), мікрогліальних клітин (маркер Iba-1). Продемонстровано різницю в тривалості та інтенсивності запальних процесів у СМ тварин різних статей. У самців запалення у вигляді реактивного астрогліозу та мікрогліозу безпосередньо в зоні травмування і в суміжних тканинах СМ тривало від 1-го тижня до 12-ти міс після травми. Формування рубця в СМ самців проходило повільніше, з більш тривалими дегенеративними змінами та активним нейрозапаленням. У самиць, навпаки, запалення зменшувалося

вже через місяць, а процес дозрівання рубця був більш активним, з чітким відмежуванням рубцевої тканини від здорової. Протягом 12 міс у самиць не спостерігалось таких тривалих запальних процесів, як у самців, тканина СМ самиць зазнавала менших дегенеративних змін. Слід відзначити надзвичайно багатий ілюстративний матеріал (21 мікрофото) з детальним супроводом у вигляді позначень та пояснень.

Водночас, слід зазначити, що масштаб представлених мікрофото, зокрема на рис.3.25, 3.26, 3.27, 3.30, не завжди дозволяє розрізнити елементи будови клітин, про які йде мова у тексті. Крім того, при аналізі отриманих результатів слід мати на увазі, що забарвлення на основний білок мієліну МВР дозволяє оцінити стан і кількість мієліну в тканині, але не дає прямого уявлення про будову самих олігодендроцитів.

Підрозділ 3.7 містить результати морфологічних досліджень органів видільної та репродуктивної системи експериментальних тварин. На підставі аналізу зрізів органів видільної (нирки, сечовий міхур) і репродуктивної систем (сім'яники, придатки сім'яників, сім'яні міхурці, яєчники, матка) експериментальних тварин, забарвлених гематоксилін-еозином, авторкою детально задокументовано структурні зміни в зазначених органах тварин у різні терміни посттравматичного періоду. У самців спостерігали ознаки нейрогенного сечового міхура, зокрема потовщення стінок та збільшення об'єму, а також запалення та дистрофічні зміни в нирках і репродуктивних органах. У самиць зміни були менш виражені, зокрема, незначний набряк і запалення в нирках і сечовому міхурі на пізніших термінах. У репродуктивній системі у самців виявлено порушення сперматогенезу та зміни в сім'яниках, а у самиць — кісти та запалення ендометрію. Важливим є отриманий результат щодо того, що у самців ТСМ спричиняє більш виражені зміни в обох системах порівняно з самицями. Розділ проілюстровано 10 рисунками (2 макро- та 8 мікрофото) з детальним супроводом у вигляді позначень та пояснень, що доповнюють та унаочнюють представлені результати.

Матеріали розділу 3 викладені у 14 опублікованих працях (статті 3, 4 та тези 4-15 із наведеного в дисертації переліку).

В останньому **розділі 4** «Обговорення результатів дослідження» (8 с.) авторка проводить детальний аналіз та інтерпретацію отриманих результатів досліджень у співставленні з відомими літературними даними. Проведений аналіз свідчить про високу наукову обґрунтованість та вагомий внесок отриманих даних у фундаментальну і прикладну галузі біології і медицини. Проведений аналіз також свідчить про перспективність подальшої розробки даного наукового напрямку.

Варто відзначити, що при викладенні матеріалу цього підрозділу бажано уникати повторів текстових фрагментів попередніх розділів, а присвятити більше уваги саме узагальненню результатів із дискусійним їх обговоренням із залученням відомих даних.

У **висновках**, кількістю 8, повністю відображені усі наукові положення дисертації. Вони науково обґрунтовані, випливають із одержаних результатів, та повністю відповідають меті і завданням.

Все ж, на мою думку, у висновках 2, 3 і 4 можна було б акцентувати не тільки на наявності виявлених відмінностей, але і вказати їх характер, а висновок 5 зробити менш громіздким.

Дисертаційна робота написана державною фаховою мовою, побудована логічно, стиль викладення матеріалу відповідає прийнятому в науковій літературі. Рукопис містить велику кількість ілюстративного матеріалу, що доповнює і полегшує сприйняття матеріалу. Слід зазначити, що хоча текст містить деякі стилістичні помилки та неточності, невдалі вирази або формулювання, друкарські помилки, загалом дисертаційна робота написана на належному теоретичному й методологічному рівні.

Принципових зауважень щодо змісту і оформлення дисертації немає, проте в порядку дискусії виникло декілька запитань до авторки:

1. У дисертаційній роботі вами використані тести для оцінки локомоторної функції ЗІК за шкалою Basso-Beattie-Bresnahan і шкалою Basso, та рівня спастичності за шкалою Ashworth; вони згадуються як поведінкові. Чи правомочно відносити ці тести функціональної оцінки до поведінкових тестів?

2. Чим викликана необхідність застосування двох шкал оцінки локомоторної функції ЗІК: за шкалою Basso-Beattie-Bresnahan і шкалою Basso? Чи недостатньо було обмежитись однією?

3. На основі позитивного імуногістохімічного забарвлення на основний білок мієліну MBP в дисертаційній роботі у підрозділі 3.6.2 зроблено висновки про будову олігодендроцитів. Чим обґрунтований такий вибір, адже зазвичай для виявлення олігодендроцитів використовують маркери Olig2 і PDGFR- α ?

4. Якими, на вашу думку, є механізми, що лежать в основі статевих відмінностей у процесах відновлення тканини СМ та моторних функцій після ТСМ, а також відмінностей впливу ТСМ на видільну і репродуктивну системи у мишей різної статі?

Усі висловлені зауваження та рекомендації не носять принципового характеру, мають переважно технічний і рекомендаційний характер, та не стосуються концепції дисертаційного дослідження.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Нестеренко Юлії Анатоліївни «Морфофункціональні особливості спонтанного відновлення після травмування спинного мозку у мишей різної статі» є завершеною науковою працею з актуальної проблеми біології та медицини, в якій отримані нові науково-обґрунтовані результати, що мають наукову, теоретичну і практичну цінність і в сукупності містять нове вирішення наукового завдання - визначення статевих відмінностей у процесах відновлення тканини спинного мозку та моторних функцій після травми спинного мозку, а також відмінностей впливу травми спинного мозку на видільну і репродуктивну системи у мишей різної статі для обґрунтування розробки новітніх способів регенеративної терапії наслідків травми спинного мозку з урахуванням встановлених статевих відмінностей.

За своєю актуальністю, новизною, теоретичним і практичним значенням, об'ємом проведених досліджень та повнотою викладу в опублікованих працях

дисертаційна робота Нестеренко Ю.А. відповідає усім вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», вимогам щодо опублікування результатів дисертаційного дослідження на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук відповідно до Наказу Міністерства освіти і науки України №1220 від 23.09.2019 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства освіти і науки України №496 від 27.05.2022 р., №285 від 08.03.2024 р.), а також вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України №759 від 31.05.2019 р.) щодо оформлення дисертації, а Нестеренко Юлія Анатоліївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 09 - Біологія за спеціальністю 091 – Біологія та біохімія.

Офіційний опонент

завідувач лабораторії культивування тканин

відділу нейропатоморфології

Державної установи «Інститут нейрохірургії

ім. акад. А.П. Ромоданова

Національної академії медичних наук України»

доктор біологічних наук,

старший науковий співробітник



— Лариса ЛЮБИЧ