

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу *Жернокльов Уляни Олександрівни* «Сезонні відмінності реакції кісткової тканини на екзогенний мелатонін та нормобаричну гіпоксію саногенного рівня», подану до спеціалізованої Вченої ради Д26.198.01 при Інституті фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності 03.00.13 – фізіологія людини і тварин

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи. Дисертаційна робота є оригінальним дослідженням вкрай важливої проблеми, яка пов'язана із з'ясуванням того, наскільки і як змінюється тонка структура кісткової тканини в «критичні» сезони року за умов екзогенного споживання мелатоніну як основного регулятора, з допомогою якого головний годинник організму синхронізує його внутрішню активність із кардинальними змінами, які відбуваються в довіллі при переході зима-весна і осінь-зима. Слід констатувати і те, що натепер не існує загальнотеоретичної концепції, яка дозволила б переконливо пояснити, як зміни, що відбуваються одночасно в зовнішньому середовищі та всередині організму, викликають тонкі структурні і функціональні зміни в кістковій тканині. Вкрай важливим і цікавим є те, що в рецензованій роботі вплив екзогенного мелатоніну та зниженого PO_2 на ремоделювання кісткової тканини досліджувався як у нормотензивних, так гіпертензивних щурів. Дані щодо впливу таких факторів на тварин із підвищеним артеріальним тиском у різні сезони року є пріоритетними і їхнє значення та оригінальність такого підходу важко переоцінити. Адже наявність циркадіальної ритміки артеріального і центрального венозного тиску у людей свідчить про участь мелатоніну в регуляції функцій серцево-судинної системи, незаперечним доказом чого є присутність рецепторів до мелатоніну в м'язовому шарі та ендотелії судин.

Виходячи з всього викладеного вище, вважаю, що рецензована робота є

актуальною, як з точки вирішуваних в ній фундаментальних питань, так і практичного застосування її результатів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових досліджень відділу клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за темою «Дослідити механізми регуляції стану елементів сполучної тканини організму при різних рівнях енергетичного метаболізму в клінічних та експериментальних умовах» № державної реєстрації 0112U008231 2013-2016 р.р., яка входить до зведеного плану НДР НАН України.

Новизна дослідження і отриманих результатів. Автором встановлено достатню кількість принципово нових фактів, важливих для розвитку сучасних уявлень про механізми взаємозалежного впливу як зовнішніх, так і внутрішніх факторів на структурно-функціональний стан кісткової тканини.

Вперше встановлено, що екзогенний мелатонін в осінній період у щурів лінії Вістар підвищує як резорбцію, так і формування нових елементів кісткової тканини, тоді як у весняний період введення екзогенного мелатоніну може розбалансувати процеси ремоделювання кісткової тканини.

Встановлено, що у гіпертензивних щурів екзогенний мелатонін слабо впливає на процеси ремоделювання кісткової тканини восени, натомість навесні його введення вірогідно активує резорбцію кісткової тканини.

Показано, що при одночасній дії мелатоніну і дозованої нормобаричної гіпоксії в осінній період у обох ліній щурів активується резорбція кісткової тканини.

Вперше виявлено негативний вплив екзогенного мелатоніну в дозі 5 мг/кг маси тіла на ремоделювання кісткової тканини щурів обох досліджуваних ліній у весняний період.

Вперше показано, що введення гіпертензивним тваринам мелатоніну в осінній період підвищує концентрацію трийодтироніну, а тироксину в обох ліній тварин.

На основі отриманих даних стверджується, що в різні сезони року існує неоднакова чутливість кісткової тканини до дії екзогенних факторів та фармакологічних препаратів залежно від вихідного стану артеріального тиску.

Практичне значення результатів дослідження. Результати досліджень автора свідчать не тільки про теоретичну новизну роботи, а і про органічне поєднання цих фундаментальних розробок з перспективою їх подальшого використання в практиці. Встановлені фундаментальні закономірності взаємодії сезонних змін, екзогенного мелатоніну та норма баричної гіпоксії у визначенні структурно-функціональних реакцій кісткової тканини у нормо- і гіпертензивних тварин можуть стати фундаментом створення нових лікарських процедур для надання лікарської допомоги хворим, що страждають порушеннями опорно-рухового апарату. Ці дані також можуть бути основою розробки відповідних профілактичних заходів для зменшення сезонних загострень хронічних хвороб серцево-судинної та опорно-рухової системи.

Отримані дисертантом дані заслуговують використання при читанні загальних та спеціальних курсів для студентів відповідних кафедр медичних університетів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації, їх достовірність, повнота викладання в публікаціях. Дисертація побудована методично правильно і відповідає науковому рівню. В роботі наявні обґрунтовані положення, що базуються на аналізі актуальних літературних джерел і матеріалів власних досліджень. Методичні підходи відповідають вимогам і поставленим завданням.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведений відповідним чином. Висновки сформульовані на результатах роботи виконаної дисертанткою. Результати дисертації відображено в 12 публікаціях: 6 статей у провідних вітчизняних і зарубіжних фахових наукових журналах рекомендованих ДАК України та 6 тез доповідей на міжнародних конференціях. Зміст роботи викладено в публікаціях автора і широко апробовано на наукових вітчизняних і зарубіжних форумах. Всі розділи автореферату охоплюють матеріали дисертаційної роботи, де авторкою чітко, послідовно викладені основні положення, одержані результати дослідження, їх обговорення та висновки.

Дисертація У.О. Жернокльов є завершеним фундаментальним дослідженням. Структура роботи є класичною і складається з анотації, вступу, розділу огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів досліджень, розділу аналізу і обговорення результатів, висновків, списку літературних джерел і додатка.

Дисертація написана державною мовою, якою автор вільно володіє. Технічне оформлення дисертації проведено за новими вимогами ДАК МОН України 2017 року - з нечисленними помилками, які не впливають на загальну оцінку роботи. Роботу викладено на 160 сторінках машинописного тексту, проілюстровано 35 рисунками та 25 таблицями. Наведено 266 джерел, з яких 93 кирилицею і 173 латиницею.

Структура дисертації відповідає її назві, меті і завданням дослідження. Зміст, результати роботи та використані методичні підходи відповідають спеціальності 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. Структура дисертації чітка і зрозуміла. Рисунки і таблиці повні за змістом і поясненнями.

У вступі автор поряд із висвітленням сучасного стану та актуальності вирішуваних питань чітко визначає мету та чотири конкретні завдання своєї роботи.

Огляд літератури написано з урахуванням сучасних наукових даних. Він включає в себе глибокий аналіз експериментальних даних, які зачіпають вирішувани в дисертаційній роботі питання. Написаний логічно і послідовно, він свідчить про здатність автора до критичного осмислення і теоретичного узагальнення різнорідних даних. Тут надається детальна інформація стосовно впливу екзогенного мелатоніну та дозованої нормобаричної гіпоксії на ремоделювання кісткової тканини в різні сезони року. Короткий підсумок, яким закінчується літературний огляд, переконує в необхідності і важливості досліджень даної роботи.

У розділі "**Матеріали та методи досліджень**" наведено опис схеми експериментів із загальною характеристикою об'єкту дослідження. Робота базується на результатах експериментів. А саме: визначення біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини як у сироватці крові, так і в кістковій тканині, гормонів щитоподібної залози (трийодтироніну та тироксину), амінокислотного і ліпідного складу кісткової тканини. Детально описані застосовані методи дослідження: фізіологічні, фізико-хімічні (спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія), біохімічні, імунохімічні (імуноферментний аналіз). Вірогідність отриманих результатів та висновків роботи підтверджуються коректною статистичною обробкою. Доцільність в застосуванні запропонованих методик та підходів не викликає ніякого сумніву.

У розділі «**Результати досліджень**», що містить сім підрозділів, описані всі результати даного дослідження, отримані при виконанні поставлених завдань. Результати отримані автором восени та навесні у шурів лінії Вістар та SHR дають підставу вважати, що мелатонін призводить до зміни активності остеобластів та/або чутливості їхніх рецепторів до даного чинника. Це може бути пов'язано із особливостями метаболізму та загальним фізіологічним станом нормо- та гіпертензивних тварин. Також показано, що

вірогідне зниження концентрації глікозаміногліканів у сироватці крові щурів лінії Вістар може свідчити про стабілізацію колагенових фібрил кісткової тканини після впливу мелатоніну в осінній період. Тоді як її надлишок у обох ліній тварин весною може спричинити набухання і розпушення колагенових волокон. Тобто, у весняний період відбувається часткова деградація органічного матриксу кісткової тканини після впливу мелатоніну. На основі проаналізованих даних, Жернокльов У.О. припускає, що в осінній період метаболічна перебудова кісткової тканини після одночасної дії дозованої нормобаричної гіпоксії та мелатоніну у щурів лінії Вістар направлена на активацію як процесів формування, так і резорбції.

В розділі 4 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор співставляє одержані експериментальні дані з результатами робіт інших дослідників, узагальнює отримані результати, обґрунтовує висновки роботи. Такий аналіз має важливе теоретичне значення. Обговорення результатів дослідження дозволило авторові узагальнити отримані результати і зробити аргументовані висновки. У семи висновках дисертації відображені основні результати роботи.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. При розгляді роботи виникла необхідність зробити ряд зауважень і побажань.

1. В огляді літератури, де детально описано ефекти мелатоніну (27-37 сторінка) на остеобласти, остеокласти та остеогенез, для кращого сприйняття і структурування матеріалу бажаним було б виділити ці впливи окремими підпунктами.
2. В розділі «Матеріали та методи дослідження» відсутнє обґрунтування застосування в роботі дозованої нормобаричної гіпоксії, що відповідає саме 12% кисню в азоті.

4. Для загального розуміння ефектів мелатоніну вкрай необхідним є опис і визначення фармакокінетики мелатоніну при його введенні у дозі 5 мг/кг маси тіла. Звідси виникає цілком закономірне питання, скільки часу виводиться мелатонін з організму, скільки він діє і як довго зберігаються ефекти його дії?
5. В рамках загальної дискусії хотілося б почути думку автора стосовно того, що саме означають зміни концентрації піридиноліну в сироватці крові?
6. Вкрай розлогі п'ятий і шостий висновки бажаним було б зробити більш структурованими.
7. До зауважень слід додати і те, що автор в авторефераті дисертації представляє лише графіки з відсотковими змінами досліджуваних показників, що при його читанні не дозволяє читачу бачити абсолютних значень, які в повній мірі і детально представлені лише в дисертаційній роботі.

Ці запитання та зауваження не носять принципового характеру і не впливають на загальну високу оцінку рецензованої роботи і лише підкреслюють її теоретичне і практичне значення.

Зроблені зауваження та поставлені запитання не знижують теоретичної та практичної цінності дисертації. Автореферат відображає основний зміст дисертації, основні положення якої повністю викладені у 12 надрукованих працях, серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях, 6 тез доповідей на конгресах, з'їздах, конференціях.

Висновок. Дисертаційна робота Жернокльов У.О. «Сезонні відмінності реакції кісткової тканини на екзогенний мелатонін та нормо баричну гіпоксію саногенного рівня» присвячена вивченню важливої сучасної наукової проблеми. Зважаючи на актуальність і перспективність тематики дисертаційної роботи, наукову новизну отриманих автором результатів, теоретичне і практичне значення, зв'язок із науковими програмами і темами та широке висвітлення результатів у вітчизняній науковій літературі і їх

обговорення на багатьох міжнародних наукових конференціях, з'їздах і симпозиумах вважаю, що дисертація відповідає вимогам ДАК України до кандидатських дисертацій, а її автор Жернокльов Уляна Олександрівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності 03.00.13 – фізіологія людини та тварин.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фізіології та анатомії
ННЦ «Інститут біології та медицини»
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
докт.біол.наук, професор



Макарчук М.Ю.

Підпис проф. Макарчука М.Ю. засвідчую:

Вчений секретар НДЧ
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка



Караульна Н.В.

