

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Гончарової Катерини Олександрівни «Вплив екзокринної панкреатичної недостатності та її корекції на стан нейронів СА1 зони гіпокампа», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.198.01 при ДЗ « Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України» на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Дисертаційна робота Гончарової К.О. присвячена вивченню досить актуального питання впливу експериментальної екзокринної панкреатичної недостатності та її корекції на формування морфо-функціональних особливостей гіпокампа. Зна чимість дисертаційного дослідження диктується відносно недавно встановленим взаємозв'язком проявів неврологічного дефіциту із різними видами панкреатичної недостатності. На особливу увагу заслуговують дані по вивченню реакції клітинних структур гіпокампа як частини мозку, яка, по-перше, відповідає за формування пам'яті і навчання, і, по-друге, є надзвичайно чутливою до впливу різних факторів.

Як гостра, так і хронічна екзокринна панкреатична недостатність характеризується стабільним або частково прогресуючим неврологічним дефіцитом, виникнення якого найчастіше пов'язують із хронічною наявністю болю. Цікавим аспектом цієї проблеми є детальне визначення реакції пірамідних нейронів гіпокампа на стан екзокринної панкреатичної недостатності, тому що вони, особливо в зоні СА1, є надзвичайно чутливими до дії різних ушкоджуючих стимулів, порівняно з іншими структурами мозку.

Досягнення сучасної клінічної медицини потребують фундаментальних досліджень морфологічних наук. Однак, незважаючи на велику кількість морфологічних досліджень, питання, які стосуються процесів, що відбуваються при екзокринній панкреатичній недостатності та морфо-функціональних змін у центральній нервовій системі за умов дефіциту

екзокринної функції підшлункової залози залишаються не достатньо вивченими. Зміни у структурі гіпокампа лежать в основі різного роду когнітивних розладів. Отже, за умов недостатності наукових розробок з цих питань у цитологічному та неврологічному аспектах ця робота набуває актуальності.

Враховуючи вищесказане, дисертаційна робота безумовно є актуальною і своєчасною.

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

Дисертація виконана в рамках науково-дослідних робіт відділу цитології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Дослідження молекулярних та клітинних механізмів ендогенної нейропротекції в умовах моделювання нейродегенеративних захворювань» 2011-2013 р.р. (№ д/р 0110U004750,) та в рамках Договору про наукове співробітництво між Інститутом біології Університету м. Лунд (Швеція) та Інститутом фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Параензиматична дія ферментів шлунково-кишкового тракту» (2010-2014 р.р.). Тема дисертаційної роботи затверджена Вченою Радою ДЗ «Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України» (протокол №4 від 29.02. 2012 р.)

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертація Гончарової Катерини Олександрівни написана в традиційній формі, оформлена відповідно вимогам. Робота викладена на 144 сторінках комп'ютерного друку, складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, викладення результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, переліку використаних джерел літератури. Текст дисертації ілюстрований інформативними таблицями і рисунками.

У вступі дисертант у достатній мірі обґрунтовує актуальність теми дисертації, її зв'язок з науковими програмами, мету і задачі дослідження, вказує на наукову новизну і практичну значущість роботи, перераховує наукові форуми, на яких були представлені матеріали дисертації, вказує на кількість власних публікацій.

Аналітичний огляд літератури включає 20 сторінок, на яких автор аналізує наукову літературу, що засвідчує її обізнаність сучасними науковими публікаціями по темі дисертації.

У розділі «Матеріал і методи дослідження» представлений матеріал, що підлягав дослідженню та застосовані методи. Розділ викладений на 19 сторінках. Конкретно описано склад груп тварин, використаних у дослідженні, умови проведення дослідів, терміни спостереження. Методи, які використані автором є сучасними, досить інформативними відповідають поставленим завданням, викладені достатньо повно з посиланням на джерела літератури та дані дослідників, які їх використовували. Всього використано 17 методик: серед яких 3 фізіологічних, 9 гістологічних, (світлова і електронна мікроскопія, імуногістохімія, конфокальна мікроскопія, морфометрія) та 5 біохімічних методик. Статистичний аналіз виконаний параметричними та непараметричними методами. Такий підхід дозволив дисертанту отримати досить аргументовані та обґрунтовані дані.

У 3 підрозділах розділу «Результати досліджень» з належною повнотою і докладністю, з наведенням статистичних достовірностей викладені результати власних досліджень.

У цьому розділі показано, що екзокринна панкреатична недостатність супроводжується порушенням поведінкових реакцій у експериментальних тварин (гіперактивність та порушення соматосенсорних реакцій). У розділі описано динаміку структурних та особливості ультраструктурних змін нейронів зони CA1 гіпокампа, наведено морфометричний аналіз змін в ультраструктурній організації синаптичних терміналей та аналіз рівнів нейроспецифічних білків в умовах екзокринної панкреатичної недостатності.

Представлено результати досліджень нейропротекторної дії ферментів мікробіального походження, подібних до панкреатичних, на моделях фізіологічної та експериментальної екзокринної панкреатичної недостатності у свиней свійських та піщанок монгольських.

Розділ проілюстровано 12 фотографіями та 7 електронограмами, цифровий матеріал поданий у 24 діаграмах та 4 таблицях.

«Аналіз та узагальнення результатів» є підсумком проведеної роботи, де на 20 сторінках автор підсумовує результати, детально і глибоко аналізує матеріали дослідів, проводить кореляцію результатів, дає власну інтерпретацію механізмів процесів, які досліджувала та порівнює їх з сучасними даними літератури, дає їм теоретичне обґрунтування. Обговорення отриманих результатів проведено автором змістовно та об'єктивно. Дисертант порівнює результати дослідження, з даними інших авторів, дає їм критичну оцінку.

Робота завершується 5 висновками, які відповідають меті і задачам дослідження, є вичерпним підсумком проведених досліджень і базуються на отриманих автором фактах.

Здобувачем проведено достатньо глибокий науковий пошук і детально вивчена література. Бібліографічний список включає 237 іноземних джерел, що дозволило об'єктивно охарактеризувати стан зазначеної проблеми у світі. Список подано згідно вимог до оформлення відповідного розділу дисертаційної роботи.

4. **Новизна дослідження та одержаних результатів.** Вперше комплексом сучасних фізіологічних, гістологічних та біохімічних методів проведено дослідження клітин та синаптичного апарату СА1 зони гіпокампа з визначенням динаміки їх кількісних та структурних змін в умовах екзокринної панкреатичної недостатності у свійських свиней та монгольських піщанок. Встановлено, що при фізіологічній екзокринній панкреатичній недостатності у свійських свиней та монгольських піщанок розвивається когнітивна дисфункція, яка викликана

зменшенням до 60% кількості Nesstin/NeuN (нейрональні протеїни) позитивних нейронів у зоні CA1 гіпокампа. Ці протеїни є маркерами деструктивних та патологічних процесів нейронів. Доказано, що ізольовані імуноглобуліни справляють вплив на міграцію нейронів, рівень молекул клітинної адгезії (NCAM) та мікрогліогенез у гіпокампі новонароджених свиней.

Уперше доведено, що екзокринна панкреатична недостатність обумовлює стрес-подібний вплив на структуру та функцію гіпокампа піддослідних тварин. Встановлено, що ферменти мікробіального походження проявляють нейропротекторний вплив, подібних до панкреатичних, на нейрони CA1 зони гіпокампа в умовах експериментальної екзокринної панкреатичної недостатності. На основі імуногістохімічного аналізу представлені якісні та кількісні характеристики пірамідних нейронів гіпокампа за умов екзокринної панкреатичної недостатності.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Виконане дослідження поглиблює відомості про механізми залежності морфо-функціонального стану структур головного мозку від функціонування органів та ферментативних систем шлунково-кишкового тракту. Результати роботи вказують на наявність нейропротекторних можливостей ферментів мікробіального походження, подібних до панкреатичних, та доповнюють дані щодо механізму їх дії на клітини гіпокампа, а також підтверджують необхідність використання замісної ферментативної терапії у медичній практиці з метою запобігання ушкоджень мозку у пацієнтів із дефіцитом екзокринної функції підшлункової залози.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Матеріали дисертації та її зміст достатньо повно висвітлені у 20 наукових працях, які повністю відображають зміст проведеного дослідження, з них – 7 статей, з них одна – у фаховому виданні України, та шість – у виданнях

іноземних держав, які входять до міжнародних наукометричних баз; 13 робіт у збірниках, матеріалах і тезах конференцій.

Матеріали дисертації викладено на 144 сторінках машинописного тексту сторінках (основний текст роботи становить 108 сторінок) і складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріал та методи дослідження», розділу «Результати досліджень», розділу «Аналіз та узагальнення результатів досліджень», висновків, списку використаних джерел (237 джерел надрукованих латиницею). Робота ілюстрована 34 рисунками (12 фотографій, 24 діаграми) і 7 таблицями.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації. На мою думку, огляд літератури у розділі «Основний зміст роботи» давати недоречно.

7. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Робота, в цілому, справляє добре враження як за науковою новизною, так і за її науково-практичним значенням, але виникає ряд зауважень та дискусійних запитань. Щодо оформлення дисертації та автореферату то слід зауважити, що зустрічаються деякі помилки в тексті, русизми, термінологічні неточності. Не усі мікрофото мають позначки. Дисертант пише: «люоменальна поверхня капілярів має значну кількість виростів» і посилається на рисунок 3.24, але на мікрофото їх немає, до речі, термінологічно це поверхня ендотеліоцитів. У розділі власних досліджень автор цитує дані літератури, які були приведені у огляді літератури. У підрозділі 3.3.4. дисертант пише про збільшення або зменшення тих чи інших структур не указуючи у порівнянні з чим. У висновках на одній сторінці слово «спричинює» вживається 4 рази. Бажано було б у розділі «Результати досліджень» після кожного підрозділу зробити підсумок отриманих результатів.

І на кінець, дискусійні запитання:

1. Чому дослідження проводили на різних видах тварин і у віддалених типів (свійські свині та монгольські піщанки)?
2. З чим Ви пов'язуєте гіпертрофію мітохондрій у старих

монгольських піщанок при застосуванні ферментів мікробіального походження подібних до панкреатичних?

3. Чому ультраструктуру гіпокампа Ви вивчали тільки у старих піщанок, а у свиней не досліджували?

Вказані недоліки та зауваження не знижують виконаної дисертантом великої та кропіткої роботи. Наведені зауваження не є принциповими, не зменшують значення проведеної роботи і можуть бути предметом дискусії.

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Теоретичні висновки роботи слід впровадити в науковий та навчальний процес кафедр гістології, анатомії, патологічної анатомії, нормальної та патологічної фізіології. Отримані нові дані дисертаційної роботи матимуть фундаментальне значення для поглиблення відомостей про механізми залежності морфо-функціонального стану структур головного мозку від функціонування органів та ферментативних систем шлунково-кишкового тракту. В прикладному аспекті одержані дані вказують на наявність нейропротекторних можливостей ферментів мікробіального походження, подібних до панкреатичних, та розширюють уяву про механізми їх дії на клітини гіпокампа, а також підтверджують необхідність використання замісної ферментативної терапії у медичній практиці з метою запобігання ушкоджень мозку у пацієнтів із дефіцитом екзокринної функції підшлункової залози.

9. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота здобувача Гончарової Катерини Олександрівни «Вплив екзокринної панкреатичної недостатності та її корекції на стан нейронів CA1 зони гіпокампа», є завершеним самостійним науковим дослідженням, у якому висвітлені нові дані про закономірності змін клітин CA1 зони гіпокампа в умовах екзокринної панкреатичної недостатності у свиней свійських та піщанок монгольських.

Достовірність наукових положень та висновків дисертації базується на достатньому об'ємі експериментального матеріалу, застосуванні адекватних методів дослідження. За актуальністю, новизною отриманих даних, значенням для теорії і практики дисертаційна робота Гончарової Катерини Олександрівни відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук і її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

Офіційний опонент:

Доктор біологічних наук,
професор кафедри гістології та ембріології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Л.О. С
Стеченко Л. О.



Стеченко Л. О.
20 13