

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри гістології, цитології та ембріології ЗВО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Яценко Антоніни Михайлівни на дисертацію аспірантки кафедри гістології ВНМУ ім. М. І. Пирогова Галаган Юлії Василівни на тему: «Структурні зміни печінки щурів різного віку на тлі гіпергомоцистеїнемії (експериментальне дослідження)», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.079, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 108 від 30 червня 2023 р. на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 9 від 29 червня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації.

Порушення метаболізму амінокислот в організмі людини є причиною появи змін у структурі та функціях майже всіх вітальних органів і систем. Упродовж десятків років значні зусилля науковців спрямовані на поглиблене вивчення такої сполуки, як гомоцистеїн, що є тіолвмісною амінокислотою та продукується ендогенно у процесі обміну метіоніну і цистеїну. За умов його нормальної концентрації він не становить загрози для життя та здоров'я живих організмів. Однак, при цілій низці патологічних станів реєструють виражене зростання гомоцистеїну в плазмі крові та всередині клітин, що призводить до появи чи прогресування хвороб, в тому числі ураження тканини печінки, яка має визначальне місце в синтезі та подальшому метаболізмі гомоцистеїну. Саме тут відбуваються, зокрема, процеси транссульфування та реметилування. Доведено, що ураження тканини органу може стати причиною гіпергомоцистеїнемії. Зміни структурно-функціональних параметрів тканини печінки за умов значного та

довготривалого підвищення в сироватці крові гомоцистеїну все ще є недостатньо вивченими.

Все вищевикладене обумовлює актуальність дисертаційної роботи, Галаган Юлії Василівни, яка присвячена встановленню змін структури печінки щурів різного віку, що поглиблюються на тлі хронічної гіпергомоцистеїнемії.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової теми Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова кафедри біологічної та загальної хімії: «Вплив екзогенних та ендогенних чинників на обмін гідроген сульфїду та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології» (номер державної реєстрації 0113U006461), «Роль екзогенних та ендогенних сірковмісних сполук в механізмах ураження внутрішніх органів та цитопротекції за різних патологічних станів» (номер державної реєстрації 0119U001142). Авторка дисертації, Галаган Юлія Василівна, є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

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

Отримані дані базуються на достатньому матеріалі – всього в експерименті було дві групи дослідних тварин: контрольна та дослідна, кожна з яких поділялись в свою чергу на 3 групи в залежності від віку щурів.

Авторкою був використаний комплекс сучасних методів дослідження з подальшим їх статистичним опрацюванням. Кількість експериментальних тварин, набір різних за спрямуванням у тому числі і морфологічних методів,

обсяг проведених досліджень свідчить про достовірність отриманих результатів.

Використання біохімічних, гістологічних, гістохімічних та електронномікроскопічних методів дозволило дисертантці виявити особливості морфологічних та біохімічних змін печінки щурів за умов гіпергомоцистеїнемії залежно від віку, а проведення статистичних досліджень, забезпечило репрезентативність отриманих результатів. Обсяг виконаних авторкою досліджень свідчить про достовірність отриманих результатів.

Наукова новизна результатів дослідження.

Новизна наукових положень дисертаційного дослідження полягає в тому, що вперше проведено комплексне наукове експериментальне дослідження впливу хронічної гіпергомоцистеїнемії на печінку піддослідних тварин на тлі вікових змін органу. Доведено, що в печінці молодих щурів виникає незначне потовщення навколочасточкової сполучної тканини, в більшості клітин вакуольно-гідропічна та жирова дистрофія; у дорослих тварин відмічається збільшення дистрофічних проявів, подальший розвиток фіброзу навколо часточок та в складі порталних трактів, дисконплектація печінкових балок, осередки некрозу паренхіми печінки, лейкоцитарна інфільтрація порталних трактів; в печінці щурів старшого віку значно виражений фіброз, збільшення осередків некрозу гепатоцитів, значне зниження активності сукцинатдегідрогенази та вмісту глікогену.

Біохімічне дослідження зразків крові та гомогенатів печінки щурів різного віку повністю підтвердило та поглибило розуміння особливостей розвитку патологічного процесу в органі за умов гіпергомоцистеїнемії.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота має риси, які беззаперечно доводять фундаментальність характеру дослідження. Отримані результати, наукові положення, розроблені на їх основі та сформульовані в дисертації висновки є важливим внеском у розвиток уявлень про морфологічні та біохімічні закономірності розвитку негативних змін у печінці різних за віком тварин за умов хронічної гіпергомоцистеїнемії. Позитивним є впровадження наукових здобутків, Галаган Юлії Василівни, в навчальну та наукову діяльність різних морфологічних кафедр медичних ВНЗ України.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації та її завершеності в цілому.

Матеріали дисертації викладено українською мовою на 172 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація містить наступні класичні розділи: анотація, вступ, аналітичний огляд наукової літератури, матеріали та методи досліджень, результати досліджень, який включає три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел літератури, додатки. Викладено дані щодо апробації результатів та висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях.

Дисертаційну роботу проілюстровано 7 таблицями та 52 рисунками. Бібліографія налічує 220 найменувань сучасних літературних джерел (66 кирилицею, 154 латиною), що оформлені за Ванкуверським стилем.

У розділі 1 щодо огляду даних наукової літератури, який складає 20 сторінок, проведено науковий аналіз джерел вітчизняної та зарубіжної літератури стосовно сучасних уявлень про особливості морфологічних змін печінки в процесі онтогенезу. Представлена роль гомоцистеїну в патогенезі виникнення та прогресування уражень внутрішніх органів.

У розділі 2 «Загальна методика й основні методи дослідження» представлено дизайн дослідження та охарактеризовано використані сучасні взаємодоповнюючі методи. Описано етапи виконання роботи, кожна використана методика має цільове призначення для виконання поставлених завдань. Використане здобувачкою експериментальне моделювання хронічної гіпергомоцистеїнемії та дослідження його впливу на різні вікові групи піддослідних тварин забезпечили вирішення поставлених завдань та досягнення мети роботи.

У розділі 3 «Біохімічні зміни печінки щурів різного віку за умов гіпергомоцистеїнемії» представлено результати тривалого впливу гомоцистеїну підвищеної концентрації на печінку тварин різних вікових груп. Показано порушення системи антиоксидантного захисту у вигляді зниження рівня SOD, зростання МДА, які є маркерами ПОЛ і ОС. В ході експерименту у тварин з ГГц спостерігалось значне підвищення рівнів МСМ в печінці та в сироватці крові, які є одним з показників розвитку неспецифічного синдрому ендогенної інтоксикації. Ще одним проявом запуску запальних процесів та ендогенної інтоксикації було підвищення в крові рівня СРБ, що, в свою чергу, є стимулюючим фактором експресії TGF β , який є причиною важкого, незворотного фіброзу печінки, диференціації фібробластів в міофібробласти і надлишкової продукції компонентів екстрацелюлярного матриксу. Привертає увагу ще й те, що у роботі було досліджено протеолітичний гомеостаз, зокрема активність і рівень серинових та метал-залежних протеаз в печінці щурів з моделлю гіпергомоцистеїнемії. Доведені зміни протеолітичного профілю печінки можуть бути одним з механізмів, які беруть участь в прогресуванні порушень, пов'язаних з гіпергомоцистеїнемією, не лише у межах цього органу, а й в інших тканинах і органах.

У розділі 4 «Морфологічний стан структурних компонентів печінки щурів різних вікових груп за умов експериментальної гіпергомоцистеїнемії» показана мікроскопічна будова печінки інтактних щурів різного віку, а також

особливості гістологічних змін печінки молодих, зрілих та старих тварин за умов гіпергомоцистеїнемії. Класичне гістологічне дослідження вдало поглиблює і доповнює використання гістохімічних методів Нахласа та Шабадаша. Показано, що стан хронічної гіпергомоцистеїнемії викликає значні пошкодження структурних компонентів органа, глибина яких посилюється з віком. Це проявляється розвитком фіброзу печінки, значними порушеннями компонентів судинного русла, глибокими альтеративними та некротичними змінами з розвитком жирової дистрофії гепатоцитів в органі.

Розділ 5 присвячений визначенню динаміки ультраструктурних змін печінки щурів різного віку за умов гіпергомоцистеїнемії. Спочатку, для порівняння впливу гіпергомоцистеїнемії на ультраструктурні зміни печінки щурів різного віку було досліджено її морфологію у інтактних тварин.

Визначено, що у щурів зрілого віку при експериментальній гіпергомоцистеїнемії ультраструктурні зміни в гепатоцитах, ендотеліоцитах, зірчастих макрофагоцитах мали дистрофічний та деструктивний характер і були виражені більше, ніж у молодих тварин. Зменшення крист в мітохондріях та просвітлений матрикс свідчить про виснаження функції органел. Привертає увагу трансформація жиронакопичувальних клітин у фібробласти. З віком ці зміни наростають. В печінці старих щурів відбуваються зміни в усіх структурних компонентах: альтерація ендотелію судин, деструкція та гіпертрофія органел. Збільшення кількості морфологічно змінених мітохондрій в ендотеліоцитах вказує на зрив адаптаційних механізмів. Спостерігалось посилення адгезії всіх формених елементів крові, зростала чисельність зірчастих макрофагоцитів і посилювалась їх міграція в пересинусоїдні простори. Менша кількість жиронакопичувальних клітин вказувала на їх трансформацію в фібробласти, що призводило до нагромадження колагенових волокон, розширення пересинусоїдних просторів та потовщення бар'єру між кров'ю і гепатоцитами, порушення транспорту речовин, гіпоксії, та створювало умови для розвитку гідропічної і жирової дистрофії гепатоцитів.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» всебічно обговорені отримані результати. Авторка вдало порівняла їх з даними інших дослідників. Загалом матеріал цього розділу слугує гарним підґрунтям для висновків дисертації.

Висновки дисертаційної роботи є інформативними, логічними, науково обґрунтованими, чіткими і стислими у формулюванні, відповідають поставленим завданням дослідження. Вони являють собою підсумковий синтез отриманих результатів проведеного дослідження і є формулюванням того нового, що привнесено авторкою у вивчення і вирішення проблеми.

Список використаних джерел переважно містить сучасні наукові праці, серед яких більшість – статті іноземних авторів.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, серед яких: 6 статей, у тому числі 3 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті – у міжнародних виданнях, у тому числі 1 індексована у всесвітній базі даних Scopus (В'єтнам), 5 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Публікації повністю висвітлюють результати проведених досліджень. У статтях описано проблематику в загальному вигляді та продемонстровано її зв'язок з важливими науковими та практичними завданнями, проаналізовано сучасні публікації згідно обраної теми. В цих роботах чітко сформульована мета у відповідності до поставлених завдань, викладено основні результати власних досліджень, з повним їх обґрунтуванням, висновками і окреслено перспективи подальших напрацювань у даному напрямку.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження рекомендуються для використання в науковій, навчальній діяльності профільних кафедр гістології, цитології та ембріології, а також біохімії закладів вищої медичної освіти України, під час написання фахових публікацій, монографій.

Зауваження і побажання, дискусійні питання.

Принципових недоліків у дисертації Ю.В. Галаган не виявлено. Разом з тим, в процесі рецензування дисертаційної роботи встановлено ряд недоліків і є зауваження та побажання:

1. Доречно писати контрольні і дослідні щури замість інтактні і дослідні, так як Ви вводили одній із груп щурів 1% розчин крохмального гелю.

2. У кожному розділі є частково обговорення результатів з посиланням на наукову літературу. Що стосується обговорення одержаних результатів то це краще писати у розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження».

3. У дисертації зустрічаються деякі орфографічні і стилістичні помилки. У першому висновку перше речення виглядає не коректним щодо порівняння одержаних результатів.

Загальне враження від дисертації позитивне, а вказані недоліки не зменшують наукового теоретичного та практичного значення даної дисертаційної роботи та цінності отриманих результатів, мають рекомендаційне спрямування і не знижують наукової цінності дисертаційної роботи.

В процесі роботи над оцінкою дисертації виникли уточнюючі питання:

1. Про що свідчить збільшення кількості клітин Купфера у старих щурів і як Ви їх підраховували?

2. Чому саме Ви вивчали сукцинатдегідрогеназу у гепатоцитах, а не інші ферменти. Наприклад ЛФ, АЛТ, АСТ, цитохромоксидаза та ін..?

3. Що може бути причиною виникнення гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів старшого віку?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Галаган Юлії Василівни, не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації та фабрикації даних (із застосуванням програми «StrikePlagiarism.com»). Подані до захисту наукові результати є власним напрацюванням аспірантки, текст дисертації є оригінальним. Таким чином, фактів порушень академічної доброчесності не виявлено.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Представлена на відгук дисертаційна робота, Галаган Юлії Василівни, «Структурні зміни печінки щурів різного віку на тлі гіпергомоцистеїнемії (експериментальне дослідження)», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Маєвського Олександра Євгенійовича та доктора медичних наук, професора Гумінського Юрія Йосиповича у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова є завершеним ґрунтовним науковим дослідженням, яке містить нові дані щодо встановлення змін структури печінки щурів різного віку, що поглиблюються на тлі хронічної гіпергомоцистеїнемії.

За актуальністю обраної теми дослідження, поставленими завданнями, репрезентативністю матеріалу, рівнем комплексного методичного підходу,

способом вирішення задач, вірогідністю висновків, дисертаційна робота Галаган Юлії Василівни на тему «Структурні зміни печінки щурів різного віку на тлі гіпергомоцистеїнемії (експериментальне дослідження)» відповідає вимогам щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, відповідно до Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року та наказу МОН України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:


професор кафедри гістології, цитології та ембріології

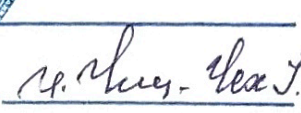
ЗВО Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького,

д. мед. н., професор



Підпис 

Засвідчую 

Провідний фахівець
відділу кадрів
ЛМНУ ім. Данила Галицького

Антоніна ЯЩЕНКО