

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертацію Бібікової Вікторії Миколаївни
«Патогенетичні механізми морфо-функціональних змін
в корі великих півкуль та підкіркових утвореннях головного мозку при
первинному та повторному геморагічному інсультах в експерименті»,
подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія
до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03
при Харківському національному медичному університеті МОЗ України**

АКТУАЛЬНІСТЬ ОБРАНОЇ ТЕМИ

Гостре порушення мозкового кровообігу при геморагічному інсульті становить серйозну медико-соціальну проблему, оскільки значна доля пацієнтів є особами працездатного віку, має місце різке зниження якості життя пацієнтів, лікування та реабілітація займає тривалий час. Тому вивчення глибини морфологічних та функціональних порушень у корі головного мозку та підкіркових утвореннях є актуальним завданням сучасної медицини, зокрема патологічної фізіології, оскільки наслідками їх є зниження якості та тривалості життя людини, зменшення соціальної ролі та інвалідизація. Саме з цих причин актуальність представленої дисертаційної роботи не викликає сумніву.

Питання механізмів розвитку первинного та повторного інсульту були неодноразово предметом наукових досліджень, але ступінь диференціювання морфологічних та поведінкових змін центральної нервової системи при первинному та повторному геморагічному інсульті вивчена недостатньо. Поглиблене вивчення патогенезу функціональних і морфологічних змін та відповідне дослідження нових способів корекції неврологічного дефіциту, порушень поведінки та пам'яті є актуальним на теперішній час.

Відомо, що під час геморагічного інсульту в нервових клітинах розвивається дисфункція іонних каналів на тлі гіпоксії й гострого енергетичного дефіциту, що спричинює апоптоз і некроз клітин. Згідно робочої концепції даного дисертаційного дослідження фармакологічна корекція підвищеного кальцієвого току в цитоплазму нейронів може бути забезпечена шляхом блокування Ca^{2+} -каналів, що змінює рівень пошкодження нейроцитів, блокуючи кальцієвий механізм пошкодження клітин, та істотно покращує морфо-функціональний стан у післяінсультному періоді. Ефективність проведення блокади кальцієвих каналів при первинному і повторному геморагічних інсультах не була досліджено, що також визначає актуальність даної роботи.

ЗВ'ЯЗОК ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ З ДЕРЖАВНИМИ ЧИ ГАЛУЗЕВИМИ НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ

Робота є фрагментом планової НДР державного закладу України «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (ДЗ «ДМА») м. Дніпро «Вивчення механізмів компенсаторно-адаптивних реакцій нервової системи при дії екстремальних факторів» (№ держреєстрації 0100200307). Автор є співвиконавцем теми.

ТЕОРЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наведені дані розширюють особливості розвитку та поглиблюють знання про патофізіологічні та патоморфологічні зміни головного мозку при експериментальному первинному та повторному геморагічному інсультах. Результати досліджень та їх інтерпретація мають значення для фундаментальних та теоретичних наук, клінічної практики, оскільки вирішують питання патогенезу порушень функцій ЦНС при первинному та повторному геморагічному інсультах, й створюють основу для розробки алгоритмів застосування декількох методик (шкали McGraw Stroke Index і ОТНП, методика «Відкрите поле», УРПУ), що дозволяє удосконалити диференціальну оцінку неврологічного статусу в експерименті у порівнянні з традиційними підходами й дає змогу отримати нові

дані про патогенетичні механізми морфо-функціональних змін у ЦНС.

Проведені дослідження обґрунтовують доцільність блокади кальцієвих каналів в якості експериментального напрямку нейропротекції.

НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вперше в роботі проведено порівняльний аналіз структурно-функціональних змін утворень головного мозку в динаміці при експериментальному первинному та повторному геморагічному інсультах.

Встановлено залежність неврологічних симптомів від епізоду геморагічного інсульту: при первинному геморагічному інсульті вони більш виражені, ніж при повторному. Вперше показано патогенетичний зв'язок позитивної динаміки регресу при первинному геморагічному інсульті, у той час як при повторному геморагічному інсульті спостерігається менш виражене відновлення показників, що пов'язано з більш грубими морфологічними порушеннями утворень ЦНС.

Доведено залежність ступеню виразності патофізіологічних розладів від факту повторного крововиливу у щурів з однобічною локалізацією мозкового інсульту на тлі дифузного набряку контралатеральної півкулі; у віддалений період після відтворення геморагічного інсульту характер дефіциту змінюється із дифузного до одностороннього.

Автором показано підвищення емоційності та тривожності щурів, погіршення пам'яті на фоні зниження показників рухової активності, що має єдиний патогенез, в основі якого лежить необоротна гибель нейронів.

Автором вперше проведено кількісний аналіз змін головного мозку щурів в динаміці первинного та повторного геморагічного інсультів, який показав збільшення показників площі нейроцитів III-V шарів сенсорномоторної кори іпсилатеральної півкулі головного мозку в гострому та ранньому відновлювальному періодах, в основі якого є дистрофічне набрякання.

Вперше показана виражена втрата кількості нейронів III-V шарів сенсомоторної кори великого мозку за умов експериментального первинного та

повторного геморагічного інсультів, що вказує на подальше прогресування та пов'язано із розвитком нейродегенерації кори великих півкуль головного мозку і підкіркових утворень.

Вперше при первинному і повторному геморагічному інсульті оцінена ефективність блокади кальцієвих каналів щодо нейродегенеративних змін в корі великих півкуль.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під час моделювання геморагічного інсульту розроблено та запропоновано спосіб моделювання ГІ у експериментальних тварин (Патент № 56758 А Україна, А61В 17/00. Спосіб моделювання геморагічного інсульту у щура / Колдунов В.В., Бібікова В.М., Козлов С.В., Царьов О.В., Святюк Ю.В., 2013).

На підставі отриманих в дисертаційній роботі даних при проведенні морфологічних досліджень головного мозку розроблено спосіб оцінки клітинних утворень секційного зразка головного мозку (Патент № 96521 Україна, А61В 10/00. Спосіб оцінки клітинних утворень секційного зразка головного мозку / Макаренко А.М., Терещенко Н.М., Бібікова В.М., Васильєва І.Г., Довгий Р.С., 2015).

Результати роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, патологічної фізіології ДВНЗУ «Буковинський державний медичний університет», патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, патофізіології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету.

**СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ ПОЛОЖЕНЬ,
ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ**

Основні положення дисертаційної роботи, висновки і рекомендації базуються на дослідженні достатнього об'єму експериментального матеріалу, на адекватно проведеному експериментальному дослідженні, використанні сучасних методик досліджень, серед яких патофізіологічні, поведінкові, гістологічні, морфометричні та стереометричні, статистичні методи дослідження. Викладення матеріалів супроводжується ілюстраціями та таблицями, що об'єктивно відображають всі основні виявлені зміни. Використані методики та експериментальна модель є адекватними щодо поставлених задач, відображають сучасний методичний рівень в патофізіології. Вірогідність основних положень та висновків дисертації підтверджується результатами якісної статистичної обробки одержаних даних, які наведені в 37 таблицях. Для аналізу і узагальнення результатів дослідження автором залучено достатня кількість наукових джерел – 223 посилання.

Обґрунтованість висновків і практичних рекомендацій базується на грамотному використанні результатів дослідження, самі висновки свідчать про завершеність наукової роботи, висвітлюють її теоретичну та практичну важливість, відповідають поставленим завданням та підтверджують досягнення мети дисертаційної роботи.

СТРУКТУРА І ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертація В.М. Бібікової оформлена згідно основних вимог щодо змісту й оформлення дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Робота викладена українською мовою на 201 сторінці друкованого тексту.

Вступ містить всі необхідні компоненти, серед яких: актуальність теми, мета, сформульовані завдання, об'єкт і предмет роботи, методи дослідження, наукова новизна та практична цінність результатів. У вступі відображається зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», конкретизується особистий внесок автора, наводиться інформація стосовно апробації результатів і публікацій за темою дисертації.

Розділ «Сучасні уявлення про патогенетичні механізми мозкових інсультів та напрямки їх корекції» відображає вітчизняні та зарубіжні дані останнього десятиліття щодо обраної теми. Дисертанткою показано сучасний погляд на загальну характеристику мозкових інсультів, висвітлено дискусійні актуальні питання щодо патогенетичних механізмів мозкових інсультів, та вивчені сучасні напрямки патогенетично обґрунтованої корекції геморагічного інсульту з необхідністю проведення експериментального дослідження. Виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені.

У розділі «Матеріали та методи досліджень» розміщено дані щодо характеру і кількості використаного експериментального матеріалу та опис використаних методів дослідження. Експеримент було здійснено на 312 білих лабораторних щурах-самцях лінії Wistar. Наведено порядок використання патофізіологічних, поведінкових, гістологічних, морфометричних та стереометричних методів дослідження. Результати наукових досліджень підлягали статистичному опрацюванню за допомогою наведених автором стандартних методів.

Третій розділ присвячений морфо-функціональним характеристикам пошкоджень утворень головного мозку при первинному геморагічному інсульті в динаміці. Отримані дані вказують на те, що у щурів з первинним геморагічним інсультом спостерігаються виражений дефіцит вищої нервової діяльності з розвитком неврологічного дефіциту, моторних реакцій, порушення поведінки та пам'яті. Отримані результати свідчать, що відтворення первинного геморагічного інсульту супроводжується кількісними клітинними втратами, суттєвими змінами цитоархітектоніки сенсомоторної зони цереброкортексу, порушеннями структурно-функціональних взаємовідносин кори та підкіркових утворень. Викладення матеріалів супроводжується ілюстраціями та таблицями, що відображають виявлені зміни. Результати даного розділу опрацьовані статистичними методами.

Четвертий розділ містить результати характеристик морфо-функціональних

змін утворень головного мозку при повторному геморагічному інсульті. Автором відзначено особливості розвитку в динаміці повторного геморагічного інсульту у порівнянні з первинним. Виявлено, що патофізіологічні порушення при повторному геморагічному інсульті викликані гострим набряком тканини мозку та некротичними змінами пірамідних нейронів III-V шару кори великого мозку, що стали причиною формування стійкого неврологічного дефіциту, пам'яті та поведінки. При цьому часткове відновлення патологічної симптоматики і порушених фізіологічних функцій спостерігається після проходження гострого періоду і не досягає повного відновлення, що пов'язано із прогресуючою нейродегенерацією.

П'ятий розділ присвячений вивченню характеристик морфологічних та функціональних параметрів утворень головного мозку при первинному та повторному геморагічному інсультах та за умов проведення блокади кальцієвих каналів. Показано, що блокада кальцієвих каналів у гострий період при первинному та повторному геморагічному інсультах має невиражену ефективність, але у відновлювальний період покращується неврологічний статус й зменшується ступінь нейродегенеративних порушень, що може розглядатись у якості експериментального напрямку дії на кальцій-залежні ушкодження головного мозку.

Аналізу та узагальненню отриманих результатів присвячено шостий розділ дисертації, в якому автор порівнює результати власних досліджень з даними сучасної літератури з окремою увагою на результати, що мають наукову новизну.

Достовірність основних положень та висновків дисертації підтверджується результатами статистичної обробки отриманих якісних та кількісних показників.

Висновки дисертації відповідають поставленим завданням та підтверджують досягнення мети роботи. Обґрунтованість висновків базується на грамотному використанні результатів дослідження, самі висновки свідчать про завершеність наукової роботи, висвітлюють її теоретичну та практичну значимість,

Структура автореферату цілком відображає структуру дисертації, а зміст

автореферату з достатньою повнотою висвітлює основний зміст дисертаційної роботи.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ І АВТОРЕФЕРАТІ

Разом з авторефератом основні розділи, положення і висновки дисертації В.М. Бібікової висвітлені в 23 наукових роботах, зокрема, 9 статях, з яких 8 представлені у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 7 – у журналах, які включено до міжнародних наукометричних баз *PIHЦ*, *Google Scholar*, *Index Copernicus International*, 1 стаття – у закордонному науковому періодичному виданні (Чеська Республіка), 5 наукових робіт опубліковано без співавторів; 12 тез у міжнародних та вітчизняних виданнях. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

ІДЕНТИЧНІСТЬ ЗМІСТУ АВТОРЕФЕРАТУ Й ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ ДИСЕРТАЦІЇ

Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам ДАК МОН України і містить усі основні положення дисертації.

ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ЗМІСТУ Й ОФОРМЛЕННЯ ДИСЕРТАЦІЇ ТА АВТОРЕФЕРАТУ

Суттєвих зауважень щодо оформлення та змісту дисертації і автореферату немає. Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі її непринципові недоліки, які не впливають на якість наукового дослідження, а саме:

1. При формулюванні наукової новизни необхідно було більш конкретно та ґрунтовно викласти основні положення, узагальнити та оцінити ефективність блокади кальцієвих каналів.

2. У розділі Аналіз та узагальнення отриманих результатів слід було надати узагальнюючу патофізіологічну схему, що відображала би основні патогенетичні механізми морфо-функціональних змін, що були відкриті у ході виконання роботи.

Після ознайомлення і аналізу дисертації хотів би поставити автору наступні запитання у порядку наукової дискусії:

1. Чи використовується на сьогодні у клініці блокада кальцієвих каналів при гострому та повторному геморагічних інсультах? Чи є відповідні фармакологічні засоби у протоколах лікування такої категорії хворих?

2. Як саме Ви можете довести ефективність блокади кальцієвих каналів? Тобто які критерії ефективності і як вони змінювалися?

3. Існує думка про наявність когнітивних функцій тільки у людини. Які тести і для чого саме Ви використовували у цьому плані?

ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ


Дисертаційна робота Бібікової Вікторії Миколаївни «Патогенетичні механізми морфо-функціональних змін в корі великих півкуль та підкіркових утвореннях головного мозку при первинному та повторному геморагічному інсультах в експерименті» є завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій на основі експериментальних досліджень подано теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі, що полягає у з'ясування особливостей розвитку морфологічних (кількісних та якісних характеристик кори великих півкуль та підкіркових утворень головного мозку) та функціональних (порушення неврологічного статусу тварин, поведінки та пам'яті дослідних тварин) змін за умов експериментального первинного та повторного геморагічного інсультів. Проведене дослідження розкриває нові напрями щодо корекції морфо-функціональних змін кори великих півкуль та підкіркових утворень головного мозку при проведенні блокади кальцієвих каналів.

Дисертаційна робота Бібікової В.М. «Патогенетичні механізми морфо-функціональних змін в корі великих півкуль та підкіркових утвореннях головного мозку при первинному та повторному геморагічному інсультах в експерименті» виконана за фахом 14.03.04 – патологічна фізіологія (медичні науки) згідно з паспортом спеціальності, затвердженим постановою президії ВАК України від

11.09.2002 р. № 14-09/8 за пунктами «2.2 – Вчення про хворобу, вивчення механізмів виникнення, розвитку типових патологічних процесів на різних рівнях організації живих систем (загальна патологічна фізіологія) та розкриття зрушень, які виникають при захворюваннях окремих органів та систем (спеціальна патологічна фізіологія)», «2.4 – Моделювання патологічних станів, процесів і хвороб з метою вивчення загальних і спеціальних закономірностей порушень і відновлення діяльності органів і функціональних систем організму, а також експериментальної терапії порушень».

Дисертація Бібікової В.М. «Патогенетичні механізми морфо-функціональних змін в корі великих півкуль та підкіркових утвореннях головного мозку при первинному та повторному геморагічному інсульті в експерименті» за актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем виконаного дослідження, обґрунтованістю наукових положень та висновків, достатньою кількістю та обсягом публікацій відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. зі змінами згідно постанови Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, а автор дисертації заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
професор кафедри патофізіології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор


С.В. Зябліцев