

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертацію Френкеля Юрія Давидовича „NO- залежні механізми розладів окиснювального метаболізму головного мозку щурів при порушенні утворення мелатоніну”, подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.03.04 - патологічна фізіологія – до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті**

**Актуальність обраної теми.** Загально визнано, що мелатонін пінеального походження є важливим компонентом циркадної системи, причому його продукція значною мірою обумовлена рівнем освітленості.

В останні роки була доведена здатність мелатоніну впливати на систему оксиду азоту (NO). Виявлено неоднозначну дію цього гормону на різні ізоформи синтаз оксиду азоту.

Відомо, що NO виконує важливу роль у регуляції функції нервової системи, діє як сигнальна молекула у процесах внутрішньо- та міжнейрональної комунікації, забезпечує нейропротекцію.

У той же час ця сполука та продукти її метаболізму (зокрема, пероксинітрит) беруть участь у патогенезі ішемічних/реперфузійних ушкоджень мозку, нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи. Нещодавно було виявлено тісний зв'язок системи NO та транскрипційного ядерного фактора κB (NF-κB).

Проте участь компонентів системи NO та NF-κB-залежних процесів у патогенезі ушкодження головного мозку за умов нестачі або надлишку мелатоніну залишається нез'ясованою. Вирішення цього питання може бути корисним для усвідомлення механізмів мелатонінзалежних функціонально-метаболічних розладів головного мозку та розробки нових підходів до їх профілактики та патогенетичної терапії.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність**

### **отриманих результатів.**

Дисертаційна робота є фрагментом планових наукових тем Миколаївського державного університету імені В.О. Сухомлинського «Вплив мелатоніну на функції систем організму» (№ державної реєстрації 0106U002994) та «Вплив біологічно активних речовин епіфізу на морфофункціональний стан вісцеральних систем організму тварин» (№ державної реєстрації 0112U002854). Дисертант є співвиконавцем НДР.

Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних патофізіологічних, біохімічних і математико-статистичних методів дослідження.

Всього для експериментальних досліджень використано 70 білих щурів-самців лінії Wistar масою 220-260 г.

Автором представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики дослідження, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі.

Дисертацію побудовано за класичною схемою. Вона містить вступ, огляд літератури (займає 23 сторінки, містить 2 підрозділи), опис матеріалів і методів дослідження, 5 розділів з описом власних результатів, їх аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, список джерел літератури. Дисертація викладена на 148 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 31 таблицею. Наводяться посилання на 316 джерел – 160 кирилицею та 156 латиницею (обсягом 34 сторінки).

### **Характеристика змісту роботи.**

У вступі відображено актуальність теми, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено наукову новизну роботи та її практичне значення.

Огляд літератури, викладений на 23 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. В цьому розділі висвітлено дані про роль NO та NF-κB у механізмах порушень метаболізму та функцій центральної нервової



системи та біологічну роль мелатоніну. Зрозуміло, що автор здатний кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел зі свого наукового напрямку. Виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Автор розкрив свою обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота. Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Розділ 2 (матеріали і методи досліджень) викладено повно. Результати наукових досліджень підлягали статистичній обробці за допомогою наведених автором стандартних методів. Суттєвих зауважень до цього розділу не виникло.

Розділ 3 присвячений вивченню стану окиснювального метаболізму у тканині головного мозку та поведінкових реакцій тварин в умовах експериментальної гіпомелатоніемії. Досліджено показники NO-ергічної системи головного мозку, продукції супероксидного аніон-радикала, процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, вмісту та співвідношення аденіннукдеотидів у тканині головного мозку, наведена характеристика поведінкових реакцій щурів у тесті «відкрите поле».

Розділ 4 містить матеріали дослідження стану окиснювального метаболізму у тканині головного мозку в умовах експериментальної гіпермелатоніемії. Досліджено показники NO-ергічної системи головного мозку, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тканині головного мозку, наведена характеристика поведінкових реакцій щурів у тесті «відкрите поле».

Розділ 5 присвячений дослідженню ролі NO-синтаз у механізмах порушень окиснювального метаболізму у тканині головного мозку в умовах хронічної експериментальної гіпомелатоніемії. Для зміни функціонального стану NO-синтази використовували селективні інгібітори нейрональної (7-нітроіндазол) та індукцибельної (аміногуанідин) ізоформ ферменту, а також його субстрат – L-аргінін.

Розділ 6 містить результати оцінки ролі нуклеарного фактора κВ у механізмах порушень окиснювального метаболізму у тканині головного мозку

в умовах хронічної експериментальної гіпомелатоніемії. З метою пригнічення активації NF-κB використовували інгібітор його ядерної транслокації JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін).

Розділ 7 присвячений з'ясуванню ролі пероксинітриду в механізмах порушень окиснювального метаболізму у тканині головного мозку в умовах хронічної експериментальної гіпомелатоніемії. З цієї метою досліджено вплив скевенджеру пероксинітриду L-селенометіоніну на показники NO-ергічної системи, продукції супероксидного аніон-радикала, процеси пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та зміни енергетичного обміну в тканині головного мозку при експериментальному відтворенні хронічної експериментальної гіпомелатоніемії.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професіональний аналіз та синтез даних, представлених в попередніх розділах роботи. Обговорення результатів дозволило автору підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обґрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

**Наукова новизна дисертаційної роботи** полягає у тому, що автором вперше виявлено, що моделювання гіпомелатоніемії призводить у великих півкулях головного мозку до прогресуючого збільшення активності NOS (за рахунок індукційної ізоформи NOS), продукції супероксидного аніон-радикала НАДН- і НАДФН-оксидазними комплексами, активацією декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів, прогресуючим зниженням активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази та каталази), пригніченням біоенергетичних процесів. Виявлено відмінності в чутливості антиоксидантної системи півкуль головного мозку до гіпо- та гіпермелатоніемії.

Вперше виявлено відмінності у впливі різних ізоформ NOS (нейрональної та індукційної) на рівень продукції супероксидного аніон-радикала, активації пероксидного окиснення ліпідів, стан антиоксидантного захисту та



біоенергетичних процесів у великих півкулях головного мозку щурів в умовах хронічної експериментальної гіпомелатоніемії. Показано, що застосування L-аргініну в умовах хронічної експериментальної гіпомелатоніемії обмежує активацію пероксидного окиснення ліпідів, підвищує енергетичний потенціал у тканині головного мозку.

Вперше виявлено, що в умовах хронічної гіпомелатоніемії активація NF-κB та утворення пероксинітриду суттєво впливають на окиснювальний метаболізм у тканині головного мозку. Введення інгібітора ядерної транслокації NF-κB JSH-23 та скевенджеру пероксинітриду L-селенометіоніну обмежує у великих півкулях продукцію супероксидного аніон-радикала та рівень пероксидного окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний захист та енергетичний потенціал.

**Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.** Одержані результати можуть бути використані як експериментальна база для розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції функціонально-метаболических розладів функціонування головного мозку в умовах виникнення гіпер- чи гіпомелатоніемії. Одержані результати можуть використовуватися як експериментальне обґрунтування призначення інгібіторів iNOS, скевенджерів пероксинітриду та інгібіторів активації NF-κB як перспективних нейропротекторів.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі біології людини та тварин Миколаївського національного університету ім. В.О. Сухомлинського, кафедрах патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, Харківського національного медичного університету, Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», кафедрі фізіології і патофізіології з курсом медичної біології медичного інституту Сумського державного університету.

За темою дисертації опубліковано 16 наукових робіт, з них 5 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН України, 1 статтю у фаховому журналі за кордоном (Грузія), що реферується міжнародною наукометричною

базою «Scopus», 2 статті – у збірниках наукових праць, у т.ч. 1 за кордоном (Республіка Білорусь), 8 робіт – у матеріалах конгресів і конференцій. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертації апробовано на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях. Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам МОН України і містить усі основні положення дисертації.

### **Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації та автореферату**

Дисертаційна робота дає привід для наукової дискусії та має деякі недоліки.

Зауваження та побажання:

1. В таблиці 2.1 бажано було б навести кількість тварин у кожній серії досліджу. Автором надано 8 серій експерименту при цьому усі експериментальні дослідження виконано на 70 щурах і не зрозуміло кількість тварин в кожній групі.

2. В кінці кожного розділу було б доцільним зробити узагальнюючі висновки.

3. Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

Зазначені зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

Окрім того, хотілося б почути точку зору дисертанта на питання, що виникли в процесі рецензування:

1. Ви не виявили істотних порушень показників вільнорадикального окиснення у тканині головного мозку та поведінкових реакцій тварин у тесті “відкрите поле” при хронічній гіпермелатоніемії. Чи свідчать Ваші дослідження про відсутність негативної дії цього гормону при його надмірному введенні?

2. Ви вказуєте, що отримані дані можуть бути використані як експериментальна база для розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції функціонально-метаболических розладів головного мозку в умовах виникнення гіпомелатоніемії. Чи не простіше у цьому випадку призначити



екзогенний мелатонін?

3. Які сполуки, що Ви вивчали, здатні потенціювати дію мелатоніну при його застосуванні при розладах хроноадаптації та хроноакліматизації?

**Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Френкеля Юрія Давидовича „NO-залежні механізми розладів окиснювального метаболізму головного мозку щурів при порушенні утворення мелатоніну” 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 пунктом 2.4 напрямків досліджень (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 цих порушень). Робота є закінченим і самостійним науковим дослідженням, актуальна, виконана на достатньому експериментальному матеріалі з використанням сучасних методів досліджень, містить оригінальні, принципові та суттєві, раніше не захищені, наукові положення.

Проведений аналіз показує, що дисертація Френкеля Юрія Давидовича „NO-залежні механізми розладів окиснювального метаболізму головного мозку щурів при порушенні утворення мелатоніну” є кваліфікаційною науковою працею, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які розв’язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме з’ясування ролі компонентів системи оксиду азоту (NO-синтази, її субстрату, пероксинітриту) у патогенезі порушень окиснювального метаболізму у тканині головного мозку при відтворенні розладів утворення мелатоніну.

Вважаю, що робота Френкеля Юрія Давидовича „NO-залежні механізми розладів окиснювального метаболізму головного мозку щурів при порушенні утворення мелатоніну” відповідає пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника",

затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри патологічної фізіології

Національного фармацевтичного

університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Н.М. Кононенко

**Підпис Н.М. Кононенко ЗАСВІДЧУЮ:**  
Заступник ректора з питань  
кадрової роботи



З.Ф. Подстрелова