

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук,  
професора, завідувача кафедри фізіології Одеського національного медичного  
університету Шандри Олексія Антоновича на дисертаційну роботу Ткаченка  
Сергія Сергійовича на тему: «Електрофізіологічний аналіз активності  
рефлекторних дуг спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи»,  
поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі  
спеціальності 14.03.03 – нормальна фізіологія

### 1. Актуальність теми дослідження

На сучасному етапі розвитку розповсюдженість злоякісних онкологічних захворювань жіночої репродуктивної системи набула досить значних масштабів та продовжує невпинно зростати. Даний факт привертає увагу тим, що разом із цим зростає і кількість випадків оваріоектомії та оваріогістеректомії у жінок молодого віку. Посткастраційний синдром (так звана хірургічна менопауза) що виникає після видалення яєчників, викликає характерні патологічні зміни у всіх системах жіночого організму. Зокрема, з боку нервової системи це депресія, порушення сну, різкі зміни настрою, періодично виникаючі судоми м'язів кінцівок, порушення шкірної чутливості, зниження сили скелетних м'язів, тощо. Це призводить до значного зниження якості життя хворих та збільшує відсоток непрацездатного населення у всьому світі. Тож проблема діагностики, профілактики та лікування ускладнень хірургічної менопаузи залишається актуальним питанням сучасної як теоретичної, так і практичної медицини.

Також слід зазначити, що актуальність даної роботи обумовлена й тим, що нейрофізіологічні механізми різних периферійних нейропатій, особливо полінейропатій і нейронопатій, в тому числі обумовлених різними ендокринними порушеннями досліджені дуже мало.

Проблема патогенезу нейропатичних порушень, зокрема болю при порушеннях периферійних нервових волокон дуже актуальна. Виникає багато

парадоксів. Наприклад, пошкодження периферійних нервів згідно основного закону проведення збудження повинно було б приводити до порушення, зменшення проведення збудження чутливими та моторними волокнами, а у хворих виникає часто жорстка біль на фоні паралічу та порушень чутливості. Ця біль не чутлива до анальгетиків, але чутлива до протисудомних, антидепресантних препаратів. Другий парадокс – нерви хворих метаболічними або неврологічними захворюваннями проявляють інколи більшу стійкість до ішемії, чим нерви здорових людей, що є типовим прикладом дизрегуляції.

Тому, дослідження змін біоелектричної активності спинного мозку дасть змогу зробити висновок про ступінь залучення тієї чи іншої ланки рефлекторної дуги спинного мозку до патологічного процесу, який протікає за умов гіпоестрогенемії і є одним з важливих етапів дослідження пошкоджень центральної та периферійної нервової системи за умов експериментальної менопаузи. З'ясування впливу нестачі естрогенів на функціональний стан усіх ланок рефлекторної дуги спинного мозку дасть можливість не лише оцінити ступінь їх пошкодження, а й буде сприяти розробці комплексного підходу до профілактики та терапії таких хворих, а що особливо – до попередження віддалених наслідків менопаузальної нейропатії та нейронопатії.

## 2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дана дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» "Механізми адаптивних реакцій центральних та периферійних відділів нервової системи за нормальних та патологічних умов"

## 3. Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів

У даній дисертаційній роботі вперше проведено комплексну оцінку активності різних ділянок сегментарної рефлекторної дуги спинного мозку за

умов експериментальної менопаузи. Поглиблено знання про характер дії тривалої гіпоестрогенемії на стан нервово-м'язового апарату, аферентних та еферентних нервових волокон, зокрема вираженого підвищення збудливості разом із погіршенням часових характеристик – збільшення тривалості латентного періоду, хронаксії та фаз рефрактерності, а також посилення явищ гомосинаптичної депресії у міжнейронних та нервово-м'язових синапсах, виявлено суттєве збільшення активності нейронів спинномозкових гангліїв.

Вперше виявлено підвищення збудливості та біоелектричної активності мотонейронів СМ разом з пригніченням викликаних потенціалів на частотах понад 10 Гц.

Також встановлено характер функціонування інтернейронного пулу спинного мозку в умовах тривалої гіпоестрогенемії, що проявлялося у підвищенні порогу виникнення викликаних потенціалів разом із збільшенням активності усіх груп нейронів, особливо несегментарних та желатинозної субстанції, що на думку автора обумовлює посилення процесів пресинаптичного гальмування вхідних сигналів на інтервалі частот від 10 Гц до 170 Гц та може пояснити пригнічення викликаної моторної еферентації в цьому ж діапазоні частот.

Запропоновано можливий спосіб корекції виявлених порушень біоелектричної активності нервово-м'язового апарату та еферентних волокон за допомогою комбінованого фармакологічного препарату з антигіпоксантичними та антиоксидантними властивостями.

#### 4. Практичне значення одержаних результатів

У даній дисертаційній роботі розкриваються функціональні механізми сенсорних та моторних порушень, функціонування спинного мозку, за умов тривалої хірургічної менопаузи, які розвиваються на рівні сегментарної рефлекторної дуги спинного мозку. Визначення локалізації цих порушень, ступеню та механізмів дасть змогу розробити нові або доповнити вже існуючі діагностичні та терапевтичні заходи щодо попередження виникнення нейропатичних проявів постменопаузального синдрому у жінок.

5. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації

Сформульовані Ткаченко С. С. основні наукові положення, висновки ґрунтуються на використанні адекватних щодо поставлених завдань методів дослідження, а саме: хірургічне моделювання менопаузи, біохімічні методи для визначення рівня естрогену у плазмі крові, цитоморфологічне дослідження піхвових мазків тварин піддослідної групи – з метою верифікації моделі, електрофізіологічні – дослідження біоелектричної активності нервово-м'язового апарату, нервових волокон дорсальних та вентральних корінців спинного мозку, а також дослідження активності інтернейронного та мотонейронного пулів спинного мозку, а також статистичні методи для оцінки вірогідності отриманих даних.

Вірогідність основних наукових положень та висновків дисертаційної роботи Ткаченка С. С. обумовлена високим науковим і методичним рівнем досліджень та адекватним статистичним аналізом відповідних результатів. Дисертаційна робота добре обґрунтована аналізом 292 вітчизняних та зарубіжних джерел літератури. Запропоновані положення та висновки роботи логічні, добре обґрунтовані та повністю витікають із отриманих результатів дослідження. Експерименти проведені на достатній кількості щурів (220 тварин) із використанням стандартних методів електрофізіологічних досліджень за допомогою метрологічно повірених приладів. Проведені дослідження цілком відповідають завданням дисертаційної роботи. Отримані результати роботи ґрунтовно проаналізовані та порівняні з відповідними сучасними даними літератури.

6. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях та в авторефераті

Основні положення та висновки дисертації опубліковані у 10 наукових працях: 6 – статті у фахових журналах, що входять до переліку ДАК України, 4 з них у наукометричних виданнях, 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, а також 2 роботи у матеріалах науково-

практичних конференцій. Автореферат у повній мірі відображує основні результати роботи і наукові положення дисертаційної роботи.

## 7. Структура дисертації

Дисертація складається із «Вступу», «Огляду літератури», «Опису методів досліджень», «Результатів досліджень», викладених у 7 розділах, «Аналізу та узагальнення результатів досліджень», «Висновків», «Списку використаних джерел літератури» та додатків. Дисертація викладена на 193 сторінках, містить 56 рисунків, 8 таблиць, список використаних джерел містить 292 найменування. Дисертація та автореферат дисертації оформлений згідно вимог ДАК України.

У «Вступі» дисертант розкриває сутність наукової задачі та її значення для практичної та теоретичної медицини, актуальність обраної теми, обґрунтовує необхідність, доцільність та важливість проведення досліджень нейропатичних проявів ранньої менопаузи.

«Огляд літератури» містить критичний аналіз сучасної літератури та вибір напрямку дисертаційної роботи. Автором було проаналізовано значний обсяг вітчизняних та іноземних джерел літератури останніх років. Огляд літератури висвітлює сучасний стан проблеми, значний доробок проведених досліджень, а також ті дані, які потребують доповнення. Тож проведений аналіз свідчить про здатність автора до критичного осмислення і теоретичного узагальнення сучасних наукових даних.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» докладно описано застосовані у дисертаційному дослідженні методи, їх організація, а також обсяг проведених досліджень. Автор вдало вдосконалив деякі методичні підходи (оригінальний стіл, електронне обладнання), що сприяло підвищенню прецизійності методів досліджень та зменшенню кількості використаних тварин. Автор отримав патенти на моделі досліджень. Тому дослідження проведено на достатньому матеріалі з використанням інформативних, сучасних та адекватних методів дослідження і доцільність застосованих методик не викликає сумнівів. Об'єкти та методи дослідження

повністю відповідають основним напрямкам роботи. Цифрові дані опрацьовано статистично і проаналізовано.

Одержані результати власних експериментальних досліджень логічно та послідовно викладені у 7 розділах. У розділі 3 «Біоелектрична активність нервово-м'язового апарату за умов експериментальної менопаузи» було показано підвищення збудливості литкового м'язу, зниження швидкості проведення по структурах нервово-м'язового комплексу, а також змін у тривалості його періодів рефрактерності.

У розділі 4 «Дослідження біоелектричної активності інтернейронного пулу спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи» було продемонстровано, що за умов тривалої гіпоестрогенемії відбувається досить значне підвищення порогу виникнення потенціалу дорсальної поверхні спинного мозку, а також спостерігається збільшення активності сегментарних та несегментарних нейронів, а також нейронів желатинозної субстанції, що обумовлює зниження збудливості первинних аферентів через посилення пресинаптичного гальмування.

У розділах 5 та 6 «Біоелектрична активність волокон вентрального та дорсального корінців спинного мозку за умов експериментальної менопаузи» було показано, що гіпоестрогенемія спричиняє підвищення активності нейронів спино мозкових гангліїв наряду із загальним підвищенням збудливості нервових волокон на фоні погіршення часових характеристик викликаних відповідей та суттєвого впливу на динаміку фаз рефрактерності, знижуючи лабільність до 170 Гц.

У розділі 7 «Моносинаптичні відповіді вентральних корінців спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи» продемонстровано, що дефіцит естрогенів викликає досить значні зміни у функціонуванні мотонейронного пулу спинного мозку, що проявлялося у вигляді значного зниження порогу виникнення моносинаптичних відповідей, скорочення латентного періоду, а також підвищення їх амплітуди. Також вперше було виявлено зниження амплітуди викликаних відповідей при частотах

стимуляції понад 10 Гц.

У розділах 8 та 9 «Можливості медикаментозної корекції модифікацій біоелектричної активності нервово-м'язового комплексу та волокон вентрального корінця спинного мозку за умов експериментальної менопаузи» було продемонстровано можливий шлях корекції проявів посткастраційної нейропатії. За таких умов спостерігалось зниження збудливості нервово-м'язового апарату та нормалізація часових характеристик активності еферентних волокон.

Заключний розділ роботи присвячений аналізу та узагальненню результатів підсумовує та впорядковує виявлені у роботі порушення та дає основу, з якої витікають 5 висновків. Сформульовані висновки повністю відображають результати власних досліджень.

#### 8. Зауваження та недоліки дисертаційної роботи

У цілому робота, стиль її викладення, а також оформлення справляють позитивне враження. Разом з тим, до дисертанта є декілька зауважень та запитань.

Зауваження:

1. Не скрізь вказана кількість тварин в групах (наприклад, розділ 3);
2. Деякі таблиці та малюнки дублюють одні й тіж самі показники (наприклад, таблиця 3.1, 4.1. та рисунки 3.4 та 4.3);
3. Розділ 5 та 6 можна було б поєднати в один за суттю;
4. Посилатися автору на себе мабуть не досить доцільно; особливо на роботи, які ввійшли до дисертації, більш коректно було б писати не «...в наших попередніх дослідженнях...», а як показали результати розділів 3 та 4;
5. В розділі «Аналіз та узагальнення...» – доцільно було б навести узагальнену схему нейрофізіологічних механізмів порушень функцій спинного мозку за умов експериментальної менопаузи, а не повторювати рисунки попередніх розділів.

Запитання:

1. Яким обставинами та можливими механізмами можна пояснити зменшення

- порогу збудливості мотонейронів і збільшення цього показника інтернейронів в умовах недостатчі естрогенів?
2. Недостатньо обґрунтовано вибір терапії, доз та схеми експериментальної терапії за допомогою метаботропного та вітамінного комплексу. Чому саме бурштинова кислота, чому нікотинамід, рибоксин? Які з виявлених в роботі електрофізіологічних змін, феноменів стали підґрунтям для метаболітної терапії?
  3. Чому не було використано препарат порівняння, наприклад з групи андрогенів, або активатора андрогенових рецепторів? Це б дало можливість більш об'єктивно оцінити ефективність експериментальної терапії?
  4. Потребує додаткового пояснення, чому дослідили вплив терапії тільки на стан вентрального корінця, адже порушення виявлені також з боку дорсального?
  5. Яку можливу роль в виявлених порушеннях діяльності периферійних нейрональних ланцюгів спинного мозку відіграють зміни рівня іонізованого кальцію, в регуляції якого важливу роль відіграють естрогени?

Однак, слід зазначити, що зроблені зауваження не зменшують науково-теоретичної та практичної значущості рецензованого дисертаційного дослідження, а питання мають дискусійний характер.

#### Висновок

Таким чином, дисертаційна робота Ткаченка Сергія Сергійовича на тему: «Електрофізіологічний аналіз активності рефлексорних дуг спинного мозку в умовах експериментальної менопаузи» є самостійною, завершеною науково-дослідною працею, яка містить принципово нові науково обґрунтовані одержані автором результати, що у сукупності висвітлюють конкретне науково-практичне завдання – розширення та з'ясування патогенезу, діагностики, терапії та профілактики менопаузальної нейропатії. Основні отримані в роботі дані та сформульовані положення достатньо повно



представлені в наукових фахових виданнях.

Зважаючи на все вищесказане та виходячи з того що дана робота є актуальним, завершеним комплексним дослідженням поставлених у дисертаційній роботі завдань, що мають велике теоретичне і практичне значення, вважаю, що за всіма критеріями робота Ткаченка Сергія Сергійовича відповідає вимогам пп. 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету міністру № 567 від 24.07.2013 (зі змінами), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.03.03 – нормальна фізіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України

*[Handwritten signature]*

Підпис Шандра О.А.

**ЗАСВІДЧУЮ**  
 Засвідчуючий секретар Одеського національного медичного університету

*[Handwritten signature]*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
 НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
 Одеський національний медичний університет  
 Ідент. код 02010801

*Відрук оригінального опонента - д. мед. н., професора Шандри О.А. нарісмов за спеціальністю 14.03.03 - 23.01.2014г.*

*Вчений секретар Одеського національного медичного університету*

*[Handwritten signature]*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
 НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
 Одеський національний медичний університет  
 Ідент. код 02010799