

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертацію Стецев'ята Василя Богдановича
«Тиреоїдний статус, метаболічні процеси та їх гендерні особливості за умов
йододефіциту й інсулінорезистентності в експерименті», подану на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 –
нормальна фізіологія

1. Актуальність обраної теми дисертації. Більшість науковців у всьому світі визнають проблему коморбідності та поліморбідності однією з найскладніших у сучасній медицині, оскільки сучасний пацієнт часто має поєднання різноманітних за характером і перебігом патологій, які конкурують за своєю діагностичною і прогностичною значущістю та потребують призначення багатьох, часто несумісних препаратів, призводячи до поліпрагмазії, а через можливість виникнення взаємодій між ліками часто змінюють відповідь на терапію, знижуючи результати лікування. Явище коморбідності є доволі частим у пацієнтів із метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2), що значно погіршує перебіг цих захворювань та негативно впливає на прогноз. Цукровий діабет та захворювання щитоподібної залози – два найпоширеніші ендокринні порушення у клінічній практиці. В останні роки поєднання цукрового діабету з дисфункцією щитоподібної залози стало предметом пильного вивчення.

Понад 20 років тому з'явилися перші дослідження, в яких було встановлено, що 13,4% пацієнтів із ЦД-2 мають дисфункції щитоподібної залози, причому в жінок частота тиреоїдної патології становила 31,4%, що істотно вище, ніж у чоловіків (6,9%). Між тим, у сучасних клінічних рекомендаціях із лікування ЦД-2 рекомендується індивідуальна терапія з урахуванням віку, тривалості захворювання, наявності ускладнень і ризику розвитку гіпоглікемії, однак стать пацієнта на даний час не впливає на клінічні рішення. Проте існує все більше даних, що свідчать про відмінності

перебігу захворювання в осіб різної статі, які мають вплив на його прогресування та розвиток ускладнень, особливо за наявності супутніх захворювань. Крім того, своєчасні діагностика та лікування тиреоїдної патології в пацієнтів із ЦД сприяють поліпшенню глікемічного контролю, зниженню ризику розвитку його ускладнень із боку серцево-судинної, видільної, ендокринної, нервової та інших систем організму.

Наведені факти не залишають жодного сумніву щодо актуальності дисертаційного дослідження Стецев'ята Василя Богдановича «Тиреоїдний статус, метаболічні процеси та їх гендерні особливості за умов йододефіциту й інсулінорезистентності в експерименті».

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного медичного університету: кафедри фізіології на тему «Метаболічні основи впливу есенціальних мікроелементів на забезпечення структурного і функціонального гомеостазу щитоподібної залози» (номер державної реєстрації 0111U000871) та кафедри анатомії людини на тему «Морфофункціональні та цитогенетичні особливості органів і тканин при йододефіцитних станах, гіпотиреозі» (номер державної реєстрації 0114U005624). Дисертант є співвиконавцем зазначених НДР.

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» 25 червня 2015 року (протокол № 7), Проблемною комісією МОЗ та НАМН України «Патологічна фізіологія та імунологія» 31 травня 2012 (протокол № 2); назва теми уточнена на засіданні вченої ради ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» 23 квітня 2019 року (протокол № 5).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів. Автором уперше конкретизовані показники порушення тиреоїдного гомеостазу за умов інсулінорезистентності, що проявлялося зменшенням секреції вільного трийодтироніну та тиреотропного гормону як у самців, так і в самок. Продемонстровано, що високовуглеводна дієта у тварин із йододефіцитом

спричиняє зниження вмісту вільних трийодтироніну та тироксину у сироватці крові порівняно з показниками щурів тільки з дефіцитом йоду, більш суттєво – у самок. Встановлені різноспрямовані зміни маркерів порушень тиреоїдного гомеостазу за умов інсулінорезистентності без йододефіциту та на його тлі.

Дисертантом встановлені критерії порушень вуглеводного обміну та розвитку інсулінорезистентності при утриманні тварин на високофруктозній дієті за показниками рівня глюкози, вмісту імунореактивного інсуліну та HbA1c у крові, які були більш суттєвими у самців. Показано, що у нащадків тварин, які перебували на йододефіцитній дієті, спостерігаються імпринтингові порушення вуглеводного обміну. Встановлено, що ризик розвитку інсулінорезистентності у йододефіцитних тварин внаслідок фруктозного навантаження достовірно вищий як при вродженому, так і при набутому йододефіциті; виявлено статевий диморфізм реагування на навантаження фруктозою з вищою чутливістю у самців порівняно з самками.

Встановлені статеві відмінності зміни окремих показників ліпідного спектру крові в інсулінорезистентних щурів, таких як уміст загального холестерину та ліпопротеїнів високої щільності та достовірно вищий коефіцієнт атерогенності в інсулінорезистентних самців. Продемонстровано, що йододефіцит є фактором ризику розвитку дисліпідемії як у самців, так і в самок, особливо у тварин із вродженим йододефіцитом на тлі високофруктозної дієти.

Показано, що поєднання інсулінорезистентності та вродженого йододефіциту активує вільнорадикальне окиснення білків і ліпідів, особливо у печінці та підшлунковій залозі самців як щодо інтактних щурів, так і стосовно показників у тварин із монодефіцитом йоду та інсулінорезистентністю на тлі неоднозначно спрямованих змін показників антиоксидантного захисту.

Морфологічні дослідження продемонстрували посилення регенераторних процесів у печінці щурів з інсулінорезистентністю. Виявлено

статевий диморфізм структурних змін печінки. За показниками активності амінотрансфераз встановлено, що поєднання інсулінорезистентності та йододефіциту посилює цитоліз стосовно відповідних показників за окремо змодельованих йододефіциту та інсулінорезистентності.

4. Теоретичне значення результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи суттєво збагачують фундаментальну базу знань про механізми формування інсулінорезистентності та вплив на них вродженого і набутого йододефіциту, доповнюють існуючі знання про імпринтингові механізми порушення метаболічних процесів і роль функціонального стану щитоподібної залози в їх реалізації. Беззаперечну наукову цінність теоретичного та практичного спрямування мають отримані автором результати про статевий диморфізм механізмів формування інсулінорезистентності та впливу на ці процеси йододефіциту, що доповнює існуючі знання про тісний функціональний взаємозв'язок статевих та тиреоїдних гормонів. Виявлені відмінності між показниками в самців і самок спрямовують подальші експериментальні та клінічні дослідження на пошуки нових обґрунтованих засобів профілактики і терапії метаболічних порушень з урахуванням статі.

Положення дисертаційної роботи можна рекомендувати до використання в навчальному процесі медичних навчальних закладів, зокрема, при викладанні фізіології, ендокринології, патологічної фізіології та патоморфології. Вони можуть увійти до підручників та монографій із відповідних галузей теоретичної медицини.

5. Практичне значення результатів дослідження. Наукові доробки, отримані автором, представляють практичний інтерес для ендокринологів із точки зору розуміння мало досліджених статевих аспектів впливу йододефіциту на формування інсулінорезистентності. На нашу думку, особливо вагомий практичний інтерес мають дані про роль вродженого йододефіциту у формуванні метаболічних порушень протягом постнатального життя, що є особливо важливим для мешканців регіонів із

природним йододефіцитом. Результати роботи відкривають нові можливості впливу на перебіг патологічного процесу залежно від статі та онтогенетичного періоду формування йододефіцитного стану і свідчать про перспективність пошуку секспецифічних профілактичних засобів.

Практична значимість отриманих результатів підтверджується їх широким впровадженням у навчальний процес низки кафедр закладів вищої медичної освіти України.

6. Ступінь обґрунтованості і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані дисертантом наукові положення, заключення, висновки базуються на достатній кількості експериментальних спостережень, виконаних на самцях та самках білих нелінійних щурів (загальною кількістю 203 тварини різної статі). До аналізу залучено достатню кількість сучасної літератури.

Використані методики є адекватними щодо поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень досліджень. Це дозволило автору отримати вірогідні результати, дійти обґрунтованих висновків. Дисертантом залучені сучасні високоінформативні фізіологічні, біохімічні, гістологічні, математико-статистичні методи досліджень.

Отримані результати належним чином задокументовані та математично обчислені, ілюстровані таблицями та рисунками, здійснюється їх порівняння з даними літератури.

Дисертація побудована згідно загальноприйнятих вимог і включає: анотацію двома мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, список літератури, який налічує 352 найменування (163 – кирилицею, 189 – латиницею), додатків, при цьому переважають роботи останніх років. Принципових зауважень до структури та обсягу дисертації, який становить 220 сторінок комп'ютерного тексту, немає.

Здобуті автором результати повністю відображено в таблицях та рисунках із зазначенням результатів статистичного опрацювання.

Вступ структурований згідно встановлених вимог, усі його підрозділи

викладені чітко, лаконічно. Автор коротко висвітлює стан проблеми, формулює мету і завдання дослідження, обґрунтовує необхідність його проведення. Як мета, так і завдання дослідження сформульовані коректно. У підрозділі "Апробація результатів роботи" наводиться перелік наукових форумів різного рівня, на яких оприлюднені і обговорені результати роботи.

Розділ I (огляд літератури) складається із двох підрозділів, займає 18 сторінок, ілюстрований одним рисунком. Він відображає основні напрямки досліджень із проблеми, що вивчається. Цей розділ написано вміло, відрізняється глибоким розумінням теоретичних та практичних аспектів проблеми, широкою ознайомленістю із наявними вітчизняними та іноземними науковими публікаціями, вказує на високий рівень ерудиції автора.

Розділ II "Матеріал і методи дослідження" написано ґрунтовно, з детальним викладенням методик. Він складається із чотирьох підрозділів, викладений на 25 сторінках, містить одну таблицю, ілюстрований одним рисунком. Як зазначалося, дисертант використав широкий спектр сучасних методів дослідження. Результати опрацьовувалися математично з використанням методів варіаційної статистики. Методи дослідження використані якісно, вся отримана автором наукова інформація опрацьована і її достовірність безсумнівна.

Власні результати описано в розділах 3-5.

Третій розділ присвячений вивченню статевих особливостей гормонально-метаболічного статусу інсулінорезистентних щурів за умов належного забезпечення йодом, вродженого та набутого йододефіциту. Він складається з трьох підрозділів, викладений на 17 сторінках, ілюстрований 9 рисунками.

Розділ 4 містить результати дослідження інтенсивності окисної модифікації білків, пероксидації ліпідів у сироватці крові, тканинах проміжного мозку, печінки і підшлункової залози, протирадикального захисту сироватки крові щурів з інсулінорезистентністю та вродженим і

набутим йододефіцитом, складається з двох підрозділів, викладений на 14 сторінках, ілюстрований 7 рисунками.

У п'ятому розділі представлено результати вивчення активності печінкових трансаміназ і структурних особливостей печінки інтактних та інсулінорезистентних щурів за умов вродженого і набутого йододефіциту з урахуванням статевого диморфізму. Розділ складається з двох підрозділів, викладений на 35 сторінках, містить 11 таблиць та ілюстрований 35 рисунками (у тому числі – 33 мікрофотографіями).

У шостому розділі автором здійснено детальний аналіз і узагальнення результатів досліджень у співставленні їх із сучасними даними літератури. Його обсяг – 26 сторінок. Заслуговує на увагу ґрунтовність аналізу, в ході якого автор демонструє наукову ерудицію.

Висновки є змістовними, логічними, відповідають поставленим завданням, базуються на результатах власних досліджень і відповідають їм за суттю.

Наведений список літератури складений згідно вимог, переважають джерела останніх років.

Таким чином, наукові положення та висновки, які сформульовані в дисертації, можна вважати обґрунтованими.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації висвітлені в 20 наукових працях, які повністю відображають зміст проведеного дослідження. Серед них – 6 статей, 4 з яких – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК для опублікування матеріалів дисертаційних робіт (з них три включені до міжнародних наукометричних баз), дві – у міжнародних виданнях, решта – в матеріалах і тезах вітчизняних і міжнародних наукових форумів.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. За змістом і оформленням дисертація Стецев'ята В.Б. відповідає вимогам до кандидатських дисертацій. Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Суттєвих зауважень при рецензування даної роботи не виникло, однак хотілося б почути відповідь дисертанта на окремі побажання та дискусійні питання.

1. Чому, на Вашу думку, ризик формування інсулінорезистентності при навантаженні фруктозою тварин із йододефіцитом вищий у самців порівняно з самками, особливо у самців із вродженим йододефіцитом?

2. Для моделювання вродженого йододефіциту ви отримували покоління тварин, народжених після природного спарювання від щурів, які перебували на йододефіцитній дієті впродовж двох місяців та впродовж гестаційного періоду самок. Скажіть, будь ласка, чи не було порушення фертильності у йододефіцитних тварин та порушень у перебігу вагітності (регулярність естральних циклів у самок, порушень виношування вагітності, число щуренят у посліді тощо).

До суті роботи зауважень немає, можна відмітити наявність у тексті роботи окремих граматичних та стилістичних погрешностей.

Висловлені зауваження не є принциповими щодо суті роботи і стосуються технічних моментів викладення результатів та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Дані про формування відмінностей порушень тиреоїдного статусу, метаболічних процесів за умов йододефіциту й інсулінорезистентності у щурів різної статі можуть служити теоретичним підґрунтям для подальших експериментальних та клінічних пошуків ефективних засобів їх запобігання з урахуванням виявлених статевих відмінностей. Результати роботи рекомендується використати в навчальному процесі і в діяльності наукових лабораторій. Вони заслуговують на увагу лікарів загальної практики, ендокринологів.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Стецев'ята Василя Богдановича «Тиреоїдний статус, метаболічні процеси та їх гендерні особливості за умов йододефіциту й

інсулінорезистентності в експерименті» є завершеною науково-дослідницькою працею, присвяченою актуальній проблемі фізіології – з'ясуванню статевих особливостей тиреоїдного статусу і метаболічних процесів за умов йододефіциту та інсулінорезистентності. За обсягом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015 і №567 від 27.07.2016), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія.

Зав. кафедри фізіології
ім. Я.Д.Кіршенבלата
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор



Ткачук С.С.

Підпис професора Ткачук С.С. засвідчую
Вчений секретар

Павлуник І.І.

