

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Вадзюка Степана Несторовича на дисертаційну роботу Кондратьєвої Олени Юріївни «Віковий аспект нейромедіаторного механізму формування когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози», яка представлена до захисту у спеціалізовану вчену раду Д35.600.03 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія

Актуальність теми.

Останні десятиліття, на жаль, позначилися значним зростанням тиреоїдної патології, яка за чисельністю ендокринних захворювань поступається лише цукровому діабету. За даними МОЗ України за останні 5 років кількість хворих з дисфункцією щитоподібної залози зросла у 5 разів. Американська асоціація ендокринологів свідчить, що захворюваність щитоподібної залози серед чоловіків складає 4-5%, серед жінок до 10-12%, у віковій групі за 60 років – 20%. Тиреоїдна патологія, що з функціональної точки зору укладається в рамки стану гіпер- або гіпотиреозу, супроводжується значною гамою порушень вищої нервової діяльності – від підвищеної збудливості і стеничних реакцій до стану депресій та психозів, що негативно відображається на формуванні когнітивної функції мозку. Не зважаючи на те, що на сьогодні дослідниками зібрано порівняно великий матеріал з визначення впливу тиреоїдних гормонів на вищі функції ЦНС, інтерпретація цих даних відрізняється значною кількістю протиріч, особливо

щодо механізму нейротропної дії тиреоїдного гормону при формуванні психічного статусу емоцій, пам'яті і поведінки.

Відомо, що дані гормони свій вплив на окремі структури ЦНС реалізують завдяки, як прямій, безпосередній дії на метаболізм мозку, так і шляхом модуляції активності нейромедіаторних систем. Вроджена та набута поведінка визначається як особливостями навколишнього і внутрішнього середовища, так і онтогенетичними характеристиками ЦНС. До того ж, дитячий і юнацький вік, а також літні люди, за статистикою останніх десятиріч виявилися найбільш уразливими щодо захворювань щитоподібної залози. Тому визначення змін поведінкової і мнестичної активності та її нейрохімічного забезпечення при тиреодисфункції, які відображають структурно-функціональний рівень інтегративної діяльності ЦНС, є важливим й актуальним дослідженням на шляху розкриття фізіологічних механізмів, для корекції психологічного симптомокомплексу даних захворювань з урахуванням вікових особливостей.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри фізіології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за темою «Механізми функціонування центральної і периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов», № держреєстрації 0114U000932 (2014-2018 рр.).

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертанткою вперше встановлено, що поведінкова діяльність, яка визначається тиреоїдним статусом організму, змінюється залежно від віку і формує когнітивну активність в онтогенезі. Вперше показано, що експериментальний гіпертиреоз характеризувався підвищенням вмісту ГАМК у неокортексі ювенільних і молодих щурів (анксіолітичний ефект) та глутамату в гіпокампі (підтримання когнітивної функції). У старих тварин, навпаки, експериментальний гіпертиреоз викликав зменшення вмісту ГАМК і підвищення рівня глутамату в корі великого мозку (анксіогенний ефект) та

надмірне зростання кількості гліцину в гіпокампі (ослаблення когнітивної функції).

Вперше встановлено, що експериментальний гіпотиреоз супроводжується збільшенням вмісту серотоніну в корі великого мозку і гіпокампі ювенільних та молодих щурів, а також надмірним зростанням концентрації глутамату в неокортексі (85%) і гіпокампі (110%) старих тварин. Можливо, глутамат викликав ексайтотоксичний ефект, що сприяв порушенню когнітивної функції.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів. Дисертаційна робота належить до фундаментального дослідження. Отримані у ній результати та їх інтерпретація мають фундаментальне теоретичне значення, оскільки вирішують важливе наукове завдання нейромедіаторного механізму формування когнітивної функції в онтогенетичному аспекті, що є одним із ключових питань фізіології вищої нервової діяльності.

З літературних джерел відомо, що замісна гормональна терапія, яка є основним методом лікування дисфункції щитоподібної залози, в основному нормалізує порушення регуляторних впливів автономної нервової системи та, на жаль, не усуває порушень психоемоційної сфери, і як наслідок, когнітивних розладів. Тому ймовірний нейромедіаторний механізм організації вродженої і набутої поведінки, в основі якого лежить дисбаланс окремих нейромедіаторів гальмуючого та збуджуючого характеру, що було розкрито у дисертаційному дослідженні, є важливим напрямком у створенні шляхів корекції психосимптомокомплексу, який супроводжує дані ендокринні захворювання з урахуванням віку пацієнта. Отримані результати є експериментальною основою для впровадження у практику лікування препаратів центральної дії, зокрема класу ГАМК-ергічних антидепресантів, ноотропів.

Інформація про встановлені закономірності знайшла належне впровадження у навчальному процесі кафедр фізіології, патологічної

фізіології, неврології, офтальмології чотирьох вишів України, що підтверджено актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. В основі дисертаційної роботи Кондратьєвої О. Ю. лежать результати експериментів на 262 щурах лінії Вістар, самцях і самках, які утримувалися в стандартних умовах з належним раціоном. Тварини були представлені трьома віковими групами. Усі експерименти були проведені відповідно до визнаних принципів біоетики, що засвідчено витягом з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» №3 від 04.03.2015 року. Дисертанткою застосовано коректне порівняння досліджуваних груп. Адекватно обрано науково-методичні підходи з використанням методів фізіологічного і біохімічного дослідження.

Отримані результати коректно співставлені з достатньою, за обсягом і новизною, існуючою науковою інформацією. Статистична обробка отриманих результатів проведена на сучасному рівні. За результатами комп'ютерного тестування системою пошуку текстових збігів, ідентичності, схожості StrikePlagiarism електронної форми дисертації Кондратьєвої О. Ю. не було виявлено академічного плагіату.

Все сказане дає можливість стверджувати про обґрунтованість, достовірність наукових положень, висновків сформульованих у дисертації.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті. За темою дисертації опубліковано 14 наукових робіт, із них: 3 статті у наукових спеціалізованих виданнях, внесених у перелік затверджений МОН України, 2 статті - у журналах включених до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття у міжнародному часописі, а також 8 тез доповідей у матеріалах наукових конгресів, з'їздів і конференцій.

Оцінка змісту дисертації. Дисертація побудована за прийнятим планом згідно до вимог ДАК щодо кандидатських дисертацій. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів

дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу і обговорення результатів, висновків та списку використаних джерел. Дисертація викладена на 192 сторінках друкованого тексту, з них 160 основного тексту.

У вступі, який містить всі необхідні розділи, обґрунтовується актуальність обраної теми, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, переконливо висвітлюється наукова новизна отриманих результатів.

В «Огляді літератури» проведено аналіз сучасних поглядів в науці з досліджуваного питання. Дисертанткою відображено стан поведінкової та мнестичної активності організму за умов дисфункції щитоподібної залози в клінічному і експериментально-теоретичному аспекті, з урахуванням вікових особливостей розвитку ЦНС. Ретельно висвітлені питання щодо впливу тиреоїдних гормонів на активність окремих нейромедіаторних систем мозку в онтогенетичному аспекті, також роль кожної з них у формуванні поведінки, емоцій, пам'яті. Аналіз змін функціонально-структурного рівня ЦНС, з урахуванням клінічних та експериментальних даних наукової літератури, дав можливість здобувачці сформулювати і виділити недостатньо вивчені аспекти нейромедіаторного механізму когнітивної активності в онтогенезі у щурів за умов дисфункції щитоподібної залози, і на підставі цього визначити мету та завдання дисертаційного дослідження.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» наведена детальна характеристика вивченого матеріалу та методів дослідження. Обрані автором сучасні фізіологічні та біологічні методи дослідження адекватні поставленим меті і завданням дисертаційної роботи. Зокрема, формування експериментальної моделі гіпер- та гіпотиреозу проводилось шляхом вживання з їжею щурами L-тироксину та мерказолілу в дозах, що широко використовуються дослідниками при вивченні даних експериментальних патологій. Поведінкову активність та просторову пам'ять вивчали за фізіологічними методиками («піднесений хрестоподібний лабіринт» та «водний лабіринт Морріса»). Визначення гліцину, гамма-аміномасляної

кислоти, глутамату в гомогенатах кори півкуль великого мозку і гіпокампі проводили методом тонкошарової хроматографії. Вміст даних амінокислот в екстрагованих фракціях визначали спектрофотометрично і розраховували за калібрувальною кривою (стандарти Sigma,USA) з перерахунком на масу тканини. Вміст вільних жирних кислот у гомогенаті кінцевого мозку після екстрагування ліпідів по Фолчу визначали методом газорідинної хроматографії (хроматограф «Сrom-5», Чехія). Результати досліджень оброблені за допомогою параметричних методів статистики, реалізованих у пакетах ліцензійних програм EXCEL-2003 і STATISTICA 6.1.

Основна частина роботи викладена у двох розділах власних досліджень, у яких автор надає результати вивчення поведінкової та когнітивної активності, а також вмісту окремих біохімічних показників в мозкових структурах щурів трьох вікових груп при дисфункції щитоподібної залози.

У розділі 3 «Вікові особливості формування когнітивної функції щурів за умов експериментального гіпертиреозу» представлено стан поведінкової та когнітивної активності, а також вміст глутамату, гліцину, ГАМК, серотоніну, окремих вільних жирних кислот, ступеня активності загальної NO-синтази в гомогенатах кори великого мозку і гіпокампа ювенільних, молодих та старих щурів з експериментальним гіпертиреозом.

У розділі 4 «Вікові особливості формування когнітивної активності щурів за умов експериментального гіпотиреозу» подано матеріал щодо стану поведінкової активності, процесу вироблення набутої захисної просторової реакції, визначення вмісту окремих нейромедіаторних амінокислот і серотоніна, ненасичених та насичених жирних кислот в корі півкуль великого мозку та гіпокампі щурів трьох вікових груп за умов експериментального гіпотиреозу.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» автором ретельно охарактеризовано взаємозв'язки між показниками функціональної активності та змінами в структурах ЦНС, зокрема, вмісту ненасичених

жирних кислот, гліцину, ГАМК, глутамату, серотоніну в корі великого мозку і гіпокампі щурів різного віку, завдяки яким автором встановлено можливий механізм формування когнітивної функції. Дисертанткою представлено також порівняльний аналіз нейромедіаторного механізму організації просторової пам'яті, анкіолітичного і анкіогенного типу поведінки, враховуючи встановлені зв'язки у системі структура-функція в онтогенетичному аспекті, а також у залежності від тиреоїдного статусу. Отримані результати узагальнено та порівняно із прототипами наукових робіт та даними сучасної наукової літератури.

Дисертація ілюстрована 12 таблицями і 17 рисунками.

Висновки дисертації ґрунтуються на викладеному фактичному матеріалі, відповідають поставленим завданням та відображають новизну і науково-практичну цінність результатів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

У цілому як робота, так і стиль написання, і оформлення справляють хороше враження. Разом з тим є певні недоліки, які не носять принципового характеру, також до дисертантки є ряд запитань:

– Підрозділ «Огляду літератури», що стосувався жирних кислот ліпідів мозку, можна було би скоротити. По-перше, у висновках щодо змін вмісту вільних жирних кислот відведено лише один четвертий висновок і більше даний показник не згадувався, тобто не виявився важливим та інформативним. По-друге, на п'яти сторінках даного підрозділу представлено матеріал про оксидативні або антиоксидативні властивості тиреоїдних гормонів, а це має дуже опосередковане відношення до вмісту вільних жирних кислот в корі великого мозку і гіпокампі.

– У розділі «Аналіз і узагальнення результатів» дві узагальнюючі схеми занадто перевантажені і деталізовані численними показниками: просторова пам'ять, поведінка, вміст нейромедіаторних амінокислот і серотоніна, кора і гіпокамп, 3 вікові періоди, що ускладнює і відволікає увагу

від сприйняття концепції основного механізму формування когнітивної активності.

– У тексті зустрічаються окремі стилістичні і технічні помилки, «русизми» та некоректності. Зокрема, здобувач вживає термін «направленість» (правильно «спрямованість»); «нестаток» (доцільно замінити на «зниження вмісту»); «доля» (правильно «частка»); виключення (натомість необхідно вжити «виняток»).

– Окремі речення дещо переобтяжені інформацією і тому, як і узагальнюючі схеми, важко сприймаються.

– В узагальнюючих схемах майже немає даних про вміст вищих жирних кислот. То яку роль вільні жирні кислоти відігравали в загальному нейромедіаторному механізмі формування пам'яті за умов дисфункції щитоподібної залози?

– У висновках відсутні дані щодо активності NO-синтази. Для чого авторка вивчала даний показник?

Слід зазначити, що зроблені зауваження не знижують та не впливають на науково-теоретичну і практичну значимість рецензованого дисертаційного дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватися в навчальному процесі на кафедрах фізіології та патологічної фізіології для студентів медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації з розділів «Вища нервова діяльність», «Фізіологія і патофізіологія ендокринної системи», а також практичній роботі ендокринологів.

Відповідність дисертації до встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кондратьєвої Олени Юріївни на тему «Віковий аспект нейромедіаторного механізму формування когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози», на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія, є завершеною, самостійною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують актуальне наукове та практично значуще завдання щодо розкриття нейромедіаторного механізму формування поведінкової, емоційної, когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози в онтогенезі, що дає змогу розкрити один з шляхів корекції психосимптомокомплексу і когнітивної функції.

За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичним і практичним значенням, повнотою і обґрунтованістю висвітлення матеріалів дисертація Кондратьєвої Олени Юріївни на тему «Віковий аспект нейромедіаторного механізму формування когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози», повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 № 656, від 30.12.2015 № 1159, від 27.07.2016 № 567) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України



С.Н. Вадзюк

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету