

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Воронич-Семченко Наталії Миколаївни на дисертаційну роботу

Кондратьєвої Олени Юріївни на тему: «Віковий аспект нейромедіаторного механізму формування когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози», представлену у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.03 у

Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 1

4.03.03 – нормальна фізіологія

Актуальність теми дисертації. Важливою медико-соціальною проблемою в Україні є подолання йододефіциту та профілактика тиреоїдної дисфункції. Сьогодні захворювання щитоподібної залози становлять близько половини ендокринної патології. За останні роки їх рівень має тенденцію до зростання в усьому світі. Підвищення інтересу до проблем тиреоїдної патології в Україні зумовлене її зростаючою поширеністю серед дорослого населення, що супроводжується високою частотою тимчасової та стійкої непрацездатності, формуванням субклінічних форм гіпо- чи гіпертиреозу, а також розвитком мінімальної тиреоїдної недостатності. Особливу небезпеку представляють доклінічні порушення тиреоїдного гомеостазу у дітей через важливу роль тиреоїдних гормонів для розвитку та диференціації нейронів. Тому вартим уваги напрямком теоретичної та клінічної медицини є з'ясування фізіологічних особливостей діяльності ЦНС за умов тиреоїдної дисфункції.

Увагу наукового керівника та автора роботи привернули вікові особливості механізму формування когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози на рівні вмісту нейромедіаторних сполук і жирних кислот у корі та гіпокампі, що було досягнуто шляхом проведення експериментального дослідження.

2. Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами, темами. Дисертація виконана у Державному закладі «Дніпропетровська медична

академія» МОЗ України та є фрагментом наукової роботи кафедри фізіології за темою «Механізми функціонування центральної і периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов» (№ держреєстрації 0114U000932, 2014–2018 рр.). Здобувач була співвиконавцем даної наукової роботи. Дослідження виконувалось у рамках укладених договорів про науково-технічне співробітництво між кафедрою фізіології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» і кафедрою біофізики та біохімії Дніпропетровського національного університету ім. Олеся Гончара, науковою лабораторією Запорізького державного медичного університету.

3. Новизна наукових положень і висновків дослідження. Застосувавши комплекс методів дослідження (фізіологічних, біохімічних та статистичних), у науковій роботі вперше з'ясовані обґрунтовані нейромедіаторні механізми формування вродженої та набутої поведінки у щурів різного віку за умов тиреоїдної дисфункції. Автором встановлено, що спонтанна поведінкова діяльність, яка визначається тиреоїдним статусом організму, змінюється залежно від віку тварин, що і формує рівень когнітивної активності щурів в онтогенезі.

Систематизовані дослідження дозволили з'ясувати, що в ювенільних і молодих щурів експериментальний гіпертиреоз супроводжується анксіолітичним, а експериментальний гіпотиреоз – анксіогенним ефектом. У старих тварин гіпер- та гіпотиреоз супроводжуються формуванням анксіогенного ефекту.

Автором вперше виявлено, що за умов гіпертиреозу спостерігається покращення або збереження на належному рівні когнітивної функції в ювенільних і молодих щурів та її порушенням у старих тварин. При цьому експериментальний гіпотиреоз зумовлює когнітивний дефіцит у всіх вікових групах дослідних щурів, а особливо, у старих тварин.

Експериментальний гіпертиреоз у тварин характеризується підвищенням вмісту гама-аміномасляної кислоти (ГАМК) у неокортексі ювенільних і молодих щурів (анксіолітичний ефект) та глутамату в гіпокампі (підтримання когнітивної функції), тоді як у старих тварин зумовлює зменшення вмісту ГАМК і

підвищення рівня глутамату в корі великих півкуль (анксіогенний ефект) та надмірне зростання кількості гліцину в гіпокампі (ослаблення когнітивної функції).

Уперше встановлено, що експериментальний гіпотиреоз супроводжується збільшенням вмісту серотоніну в корі й гіпокампі ювенільних і молодих щурів та надмірним зростанням концентрації глутамату в неокортексі і гіпокампі старих тварин. Тому, ймовірно, глутамат зумовлює ексайтотоксичний ефект (особливо у старих щурів) і сприяє порушенню когнітивної функції у тварин.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Робота має фундаментальний характер і обґрунтовану конкретну практичну спрямованість. Результати дослідження є важливими для фізіології, оскільки характеризують вплив тиреоїдного статусу (зокрема, гіпо- та гіпертиреоїдної дисфункції) на організацію вроджених і набутих поведінкових реакцій. Отримані автором дані можуть бути використані при діагностиці як маніфестних, так і субклінічних форм тиреодисфункцій, що мають такі ж, але більш приховані порушення психоемоційної діяльності. Наведені автором дані розширюють і поглиблюють знання про механізми порушень когнітивної активності ЦНС в онтогенезі за умов дисфункції щитоподібної залози, зокрема, за рахунок дисбалансу вмісту збуджуючих і гальмівних нейромедіаторних сполук та жирнокислотного складу ліпідів кори й гіпокампу. Отримані автором дані можуть послужити теоретичною основою для проведення клінічних спостережень з метою розширення способів профілактики, діагностики та корекції порушень поведінкового і когнітивного дефіциту, що може бути зумовлений змінами вмісту нейромедіаторних сполук з урахуванням тиреоїдного статусу та віку пацієнта.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедр неврології та офтальмології, патологічної фізіології, фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри нормальної фізіології Запорізького державного медичного університету, кафедри фізіології Української медичної стоматологічної академії, кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного

університету імені І.Я. Горбачевського», що підтверджено відповідними актами впровадження, які розміщені у додатку.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень і висновків, сформульованих у дисертації, повнота їх викладу в опублікованих працях. У дисертації представлені фактичні дані та теоретичні узагальнення, які є власним науковим здобутком автора. Робота виконана на засадах доказової медицини. Експериментальні дослідження проведено на 262 білих щурах лінії Wistar трьох вікових груп: I – ювенільні (4–5 тижнів), II – молоді (5–6 місяців), III – старі (18–24 місяці). Експерименти здійснені відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 р, № 3447 – IV), що засвідчено витягом з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики у Державному закладі «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України.

Дослідження проведені на належному науковому-методичному рівні. Використані методи дослідження сучасні та дозволяють досягнути мети дослідження, вирішити поставлені завдання. Достовірність результатів та висновків роботи забезпечена репрезентативністю дослідних груп, сучасним статистичним аналізом цифрових даних та їх літературним обґрунтуванням. Усе зазначене забезпечило інформативність, достовірність і новизну отриманих даних, що лягли в основу висновків роботи, які повністю відповідають меті та завданням дослідження. У роботі не були використані ідеї та розробки, які належать співавторам опублікованих робіт.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Наукові положення дисертації повною мірою викладені в опублікованих дисертантом 15 наукових працях, із яких 6 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (у т.ч. одна стаття у міжнародному журналі та дві статті у вітчизняних виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз), 9 робіт – у матеріалах наукових конгресів, з'їздів і конференцій.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності

змісту автореферату й основних положень дисертації. Дисертація викладена на 190 сторінках (з них 124 сторінки основного тексту), оформлена відповідно до існуючих вимог. Структура її традиційна. Дисертація містить анотацію, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, трьох додатків. Робота ілюстрована 12 таблицями і 17 рисунками. Список літератури містить 282 найменування (у тому числі 24 % латиницею, 76 % кирилицею), оформлений відповідно до існуючих вимог. Значна частина посилань опублікована впродовж останніх п'яти років.

У анотації представлено короткий зміст роботи (українською та англійською мовами), список друкованих праць.

У «Вступі» обґрунтована актуальність тематики наукової роботи, зв'язок з науковими програмами та темами, сформульована мета й завдання дослідження, представлена наукова новизна та практична цінність отриманих результатів, особистий внесок здобувача, наведені дані про апробацію результатів дисертації та публікації. Вступ займає 7 сторінок.

У розділі 1 (огляд літератури) автор ретельно аналізує літературні дані щодо стану поведінкової і когнітивної активності за умов гіпер- та гіпотиреозу в онтогенезі, зміни активності нейромедіаторних систем мозку та особливості жирнокислотного спектру ліпідів мозку за умов дисфункції щитоподібної залози. Автором визначено низку питань, що представляють науковий інтерес, але залишаються дискусійними. Розділ викладений на 23 сторінках, складається із трьох підрозділів.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» складається з десяти підрозділів, у яких детально описані об'єкти та умови дослідження, використані у роботі фізіологічні (моделювання експериментального гіпо- та гіпертиреозу, поведінкова активність щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті, вивчення просторової пам'яті), біохімічні (визначення вмісту вільних жирних кислот, серотоніну ГАМК, гліцину, глутамату, активності загальної NO-синтази в корі великих

півкуль і гіпокампі щурів) та статистичні (параметричні методи статистики для малих вибірок з використанням критерію t-Ст'юдента, реалізованих у пакетах ліцензійних програм EXCEL-2003 і STATISTICA 6.1.) методи. Розділ викладений на 10 сторінках.

Результати власних досліджень описано у двох розділах.

У розділі 3 «Вікові особливості формування когнітивної функції щурів за умов експериментального гіпертиреозу» представлено вікові особливості змін поведінкової і мнестичної активності щурів за умов експериментального гіпертиреозу. Автором встановлено, що експериментальний гіпертиреоз супроводжується порушенням емоційної активності щурів залежно від віку. Зокрема, у ювенільних і молодих тварин із експериментальним гіпертиреозом спостерігали анксиолітичний ефект з більшим ступенем виразності у найменших за віком щурів. Поведінкова активність таких тварин характеризувалась збільшенням часу перебування у неприродних освітлених місцях лабіринту, що, очевидно, пов'язано із гальмуванням негативних емоцій (зменшенням тривожності, відчуття страху) при виконанні захисних вроджених рефлексів. У той же час у старих щурів гіпертиреоїдний стан супроводжувався анксиогенним ефектом (зменшенням перебування у «загрозливих» відкритих рукавах), що може бути пов'язано з накопиченням негативних емоцій. Експериментальний гіпертиреоз супроводжувався підвищенням формування просторової пам'яті в ювенільних тварин, не змінював мнестичну активність молодих щурів, але пригнічував процес навчання у старих тварин.

Досліджуючи вікові особливості вмісту нейромедіаторних сполук і вільних жирних кислот у корі та гіпокампі щурів в умовах експерименту, встановлено особливості вмісту нейромедіаторних сполук і активність загальної NO-синтази в корі та гіпокампі, зміни вмісту вільних жирних кислот у ліпідах мозку щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу. Автором з'ясовано, що експериментальний гіпертиреоз супроводжується перерозподілом вмісту нейромедіаторних амінокислот і гідрокситриптамін у корі та гіпокампі в усіх за віком щурів. В ювенільних тварин яскраво відзначився процес перерозподілу

амінокислотного спектру гіпокампа, у молодих щурів суттєві зміни спостерігались у корі великих півкуль, а у старих тварин спостерігали збільшення збуджуючої амінокислоти (АК) у неокортексі й надмірне зростання гальмівної АК у гіпокампі (гліцин).

Установлено, що тиреоїдний дисбаланс суттєво модифікує становлення когнітивної функції впродовж всього онтогенезу.

Підсумовуючи дані досліджень щодо формування вродженої і набутої поведінки щурів різного віку, а також стосовно нейрохімічних змін вмісту серотоніну, гліцину, глутамату, ГАМК, рівня лінолевої, ліноленової кислот у корі й гіпокампі щурів на фоні експериментального гіпертиреозу, можна підкреслити, що у ювенільних щурів експериментальний гіпертиреоз супроводжувався гальмуванням захисного вродженого рефлексу (страху) та прискоренням вироблення набутої оборонної реакції, що відбулося на фоні зростання вмісту глутамату і зменшення гліцину та серотоніну в гіпокампі. У молодих тварин анксиолітичний ефект вродженої поведінки і відсутність змін когнітивної функції співпадали з вираженим зростанням гальмівного спектру вільних АК та серотоніну в корі великих півкуль. У старих щурів спостерігався анксиогенний ефект вродженої спонтанної поведінки на фоні погіршення когнітивної активності на тлі зростання вмісту глутамату в корі та накопичення гліцину в гіпокампі головного мозку.

Розділ структурований на два підрозділи, викладений на 25 сторінках, містить 6 таблиць та ілюстрований 4 рисунками.

У розділі 4 «Вікові особливості формування когнітивної активності щурів за умов експериментального гіпотиреозу» автор відображає поведінкову активність щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу. Встановлено анксиолітичний ефект у ювенільних щурів при експериментальному гіпертиреозі, що змінювався на анксиогенний при експериментальному гіпотиреозі. У молодих тварин анксиолітичний ефект при експериментальному гіпертиреозі змінювався на загальний депримуючий стан при експериментальному гіпотиреозі. Важливо, що

у старих тварин анксиогенний ефект виявлявся як за умов експериментального гіпер-, так і гіпотиреозу.

У результаті аналізу мнестичної активності щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу виявлено, що формування когнітивної активності за умов тиреоїдного дисбалансу в найбільшій мірі порушується в період геронтогенезу. Так, зростання чи зменшення вмісту тиреоїдних гормонів зумовлювали порушення когнітивної функції старих тварин, що проявлялося збільшенням часу виконання захисної набутої реакції, підкріпленої негативним емоційним станом.

У розділі автор також наводить дані вмісту нейромедіаторних сполук і активності загальної NO-синтази в корі та гіпокампі щурів різного віку при експериментальному гіпотиреозі. На основі результатів дослідження з'ясовано підтримання мнестичної активності на рівні контролю в ювенільних тварин та погіршення вироблення просторової захисної поведінки у двох старших за віком групах щурів.

Експериментальний гіпертиреоз супроводжувався підвищенням вмісту ГАМК у неокортексі, глутамату в гіпокампі ювенільних та молодих щурів, тоді як у старих тварин спостерігали збільшення вмісту глутамату в неокортексі і гліцину у гіпокампі. Експериментальний гіпотиреоз викликав підвищення вмісту серотоніну в неокортексі й глутамату в гіпокампі ювенільних та молодих тварин, надмірне збільшення вмісту глутамату в неокортексі й гіпокампі у старих щурів.

За умов експериментального гіпотиреозу спостерігали порушення емоційної діяльності тварин що, ймовірно, є основою гальмування когнітивної функції ЦНС. Найсуттєвіший когнітивний дефіцит відзначався у пізньому періоді онтогенезу. У молодих щурів оптимізація мнестичної активності на початку експерименту змінювалась на процес уповільнення виконання захисної набутої реакції. У ювенільних щурів погіршення просторової пам'яті на початку процесу навчання нівелювалось до кінця експерименту. Такі зміни у виробленні набутої поведінки супроводжувались помірним підвищенням вмісту глутамату в гіпокампі

ювенільних і молодих щурів та надмірним зростанням концентрації даної нейромедіаторної амінокислоти в неокортексі й гіпокампі старих тварин.

Розділ структурований на чотири підрозділи, викладений на 23 сторінках, містить 6 таблиць та ілюстрований 4 рисунками.

Автор після кожного розділу наводить перелік наукових праць, де опубліковані та апробовані результати власних досліджень.

У розділі 5 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» отримані результати логічно співставляються з літературними даними, які ретельно застосовані дисертантом для порівняльного аналізу. Автор детально аналізує та обґрунтовує отримані в результаті дослідження дані. Розділ викладений на 44 сторінках, ілюстрований 9 рисунками.

Висновки роботи (кількістю п'ять) обґрунтовані, логічні, конкретні, базуються на результатах власних даних автора та повністю відповідають завданням дослідження.

Дисертація містить три додатки, у яких представлені акти впроваджень, відомості про апробацію результатів та наукові праці, що опубліковані за темою роботи.

Зміст автореферату дисертації та публікацій за темою дослідження співпадає з основними положеннями наукової роботи і відповідає тексту самої дисертації.

8. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог, написана державною мовою, ілюстрована достатньою кількістю рисунків і таблиць.

Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення, обсягу, науково-теоретичного та практичного значення, висновків у представленій дисертаційній роботі не виявлено, але є ряд зауважень:

1) У розділах 3 та 4 представлено елементи актуальності дослідження та наводяться статистичні дані її обґрунтування, хоча належним чином і в достатньому об'ємі це представлено у вступі та огляді літератури (стор. 56, 57, 81-83);

2) У цих же розділах 3 та 4 є елементи обговорення результатів досліджень, тоді як їх більш доречно представляти у розділі 5 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» (стор. 75, 76, 101 та ін.);

3) У текстовому викладі розділів 3 та 4 зустрічаються повтори табличних цифрових даних (стор. 59, 70 та ін.);

4) У розділі 5 трапляються фактичні середні дані досліджуваних показників, тоді як достатнім є представлення тільки напрямків та тенденцій їх зміни, розкриття механізмів досліджуваних фізіологічних процесів (стор. 106, 110, 113 та ін.);

5) По тексту трапляються повні терміни, що представлені у переліку умовних позначень (ГАМК – стор. 51, 52, 111, щитоподібна залоза – стор. 36, 38, 77, тощо).

Проте, вказані зауваження не є принциповими, вони стосуються лише оформлення дисертації, а не її суті і змісту, тому не знижують наукової цінності даної роботи.

Дисертація інформативно проілюстрована, не обтяжена цифровим матеріалом при аналізі статистичних даних (автор наводить вагомі дані, що відображають динаміку змін досліджуваних показників).

При аналізі дисертаційної роботи виникли питання, які потребують уточнення і на які хотілося б почути відповідь дисертанта:

1. Чому, на Вашу думку, у старих тварин зміни поведінки за умов експериментальних гіпо- та гіпертиреозу були однотипними?

2. Як Ви можете пояснити суттєвіше зростання вмісту тиреотропного гормону у сироватці крові старих щурів, ніж у молодих тварин та щурят?

3. Який зв'язок між активністю загальної NO-синтази в гомогенаті кори й гіпокампа та когнітивною активністю мозку?

4. Збільшення вмісту вільних поліненасичених жирних кислот в структурі ліпідів кори і гіпокампа Вами трактується в дисертаційній роботі як підвищення жорсткості мембран та посилення активності всіх нейромедіаторних систем мозку. Чи з'ясовано Вами дані щодо конкретної медіаторної системи, серед тих, які Ви досліджували?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кондратьєвої Олени Юріївни «Віковий аспект нейромедіаторного механізму формування когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози» є самостійною завершеною науковою працею, у якій на високому рівні наведено нове вирішення актуальної в галузі фізіології наукової задачі щодо формування когнітивної функції в онтогенезі, встановлення вікових особливостей нейромедіаторного механізму організації просторової пам'яті за умов гіпо- та гіперфункції щитоподібної залози в експерименті.

Наукові положення та висновки, що представлені в роботі, є новими, результати досліджень у повному обсязі представлені у наукових працях та впроваджені у навчальний процес закладів вищої освіти. За актуальністю обраної теми, обсягом та науково-методичним рівнем досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертація Кондратьєвої Олени Юріївни «Віковий аспект нейромедіаторного механізму формування когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози» повністю відповідає вимогам п. 11 Постанови Кабінету Міністрів України «Порядок присудження наукових ступенів» від 24.07.2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. і №1159 від 30.12.2015 р.), Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 - нормальна фізіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фізіології

Івано-Франківського національного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор

