

ВІДГУК

**офіційного опонента, кандидата біологічних наук,
Борікова Олексія Юрійовича на дисертаційну роботу**

Сакалюк Олександри Володимирівні

**« Обґрунтування профілактики порушень у кістковій та травній
системах щурів при гіпотиреозі»,**

**представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії,
спеціальність 091 – біологія**

Актуальність обраної теми та зв'язок з науковими програмами

За даними ВООЗ на гіпотиреоз різної етіології страждає до 5% загальної популяції людства, крім того вважають, що ще 5% населення Землі мають не діагностований дефіцит тиреоїдних гормонів. Більш ніж 99% пацієнтів страждають на первинний гіпотиреоз. У всьому світі дефіцит йоду в навколишньому середовищі є найпоширенішою причиною всіх захворювань щитовидної залози, включаючи гіпотиреоз. В той же час, в регіонах де не спостерігається йодної недостатності, найпоширенішою причиною гіпофункції щитовидної залози є хронічний аутоімунний тиреоїдит. Симптоми гіпотиреозу є неспецифічними та включають легке або помірне збільшення ваги, втому, низьку концентрацію уваги, депресію та порушення менструального циклу, тоді як наслідки нелікованого або недостатньо лікованого гіпотиреозу включають серцево-судинні захворювання та підвищену смертність. Гормонозамісна терапія за допомогою левотироксину протягом тривалого часу була основним засобом для лікування гіпотиреозу. Результати багатьох ретроспективних досліджень виявили, що майже у третини пацієнтів з гіпотиреозом, які отримують гормонозамісну терапію, все ще виявляються симптоми гіпотиреозу та пов'язаних з ним функціональних порушень з боку різних систем організму. Останнє обумовлює необхідність пошуку нових лікарських засобів для комбінованої

терапії гіпотиреозу та його ускладнень, метою якої є досягнення максимальної ефективності та користі для пацієнта.

Враховуючи вищесказане, дисертаційна робота, яка присвячена вивченню можливості корекції порушень з боку кісткової та травної системи за умов гіпотиреозу з використанням мінерально-вітамінного комплексу, є безперечно актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана відповідно до планів НДР кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ ім. І.І. Мечникова «Дослідження лікувально-профілактичних властивостей раковин молюсків чорного моря» (№ ДР 0119U000499, Шифр № 188), та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії НАМН України» «Експериментальне дослідження змін тканин ротової порожнини у щурів під впливом ксенобіотиків та гіпоксії» (№ ДР 0120U105477, Шифр НАМН 108.21)

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність

Задачі дослідження повністю відповідають меті роботи. Для вирішення поставлених задач автор дисертаційної роботи використовує широкий спектр біохімічних, фізіологічних, імунологічних, морфометричних та статистичних методів дослідження, які є сучасними та інформативними. Визначення особливостей розвитку порушень у кістковій та травній системі за умов дефіциту тиреоїдних гормонів та можливості їх профілактики за допомогою мінерально-вітамінного комплексу було проведено на відомих фармакологічних моделях експериментального гіпотиреозу, що дозволить провести коректну екстраполяцію отриманих даних на клініку.

Достатній об'єм фактичного матеріалу, одержаного з використанням сучасних, інформативних методів досліджень для вирішення головних задач роботи дозволяє засвідчити, що наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, є аргументованими та достовірними.

Наукова новизна положень, результатів і висновків дисертаційної роботи

Одержані авторкою результати дослідження сприяють розширенню уявлень про патофізіологічні механізми порушень у опорно-руховому апараті та шлунково-кишковому тракті на тлі гіпотиреозу та обґрунтовують нові напрямки їх профілактики за допомогою мінерально-вітамінного комплексу. В роботі вперше показано, що дефіцит гормонів щитоподібної залози у щурів викликає зниження окремих ланок неспецифічної резистентності, а саме – антиоксидантного та антимікробного захисту на рівні цілого організму, а також у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту. Доведено розвиток порушень антиоксидантно-прооксидантної системи в кістковій тканині тварин з гіпотиреозом, що може бути одним з механізмів розвитку структурно-функціональних змін кісток при цій патології. Показано суттєве зниження всмоктування кальцію у слизовій оболонці тонкої кишки щурів з тиреоїдною недостатністю, що, ймовірно, пов'язано з розвитком прозапальних процесів та дисбіозу у тонкій кишці. У роботі доведена ефективність запропонованого мінерально-вітамінного комплексу для профілактики запалення, дисбіозу та порушення окисно-відновлювального гомеостазу в слизових оболонках травного тракту, а також попередженню патологічних змін у кістковій тканині.

Практичне значення отриманих результатів

Визначена у дисертаційній роботі протективна дія мінерально-вітамінного комплексу щодо розвитку порушень у травній та кістковій системах є підґрунтям для його подальшого клінічного дослідження в якості

потенційного профілактичного засобу для попередження супутніх ускладнень за умов тиреоїдної недостатності.

Повнота викладу основних результатів у наукових фахових виданнях

Авторкою за темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 3 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті, що індексуються наукометричними базами Web of Science та Scopus, 5 тез доповідей в матеріалах конференцій. Отримано 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на винахід.

Загальна характеристика роботи

Дисертація викладена українською мовою на 164 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, одного розділу опису власних результатів спостережень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 37 таблицями і 4 рисунками. Список використаних джерел включає 190 видань (43 україномовні, 147 англomовні). Структура роботи відповідає загальноприйнятій схемі побудови дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

У вступі переконливо обґрунтовано актуальність теми, визначено мету й завдання дослідження, а також його об'єкт та предмет, сформульовано наукову новизну, розкрито теоретичне і практичне значення роботи, наведено відомості про обсяг та структуру дисертації. Результати дослідження представлено цілком логічно і проілюстровано інформативними графіками та таблицями.

Разом з тим, при загальній позитивній оцінці роботи доречно зробити деякі зауваження:

1. На мою думку, доцільним було б визначення рівня тиреоїдних гормонів – тироксину та трийодтрионіну, для верифікації первинного

гіпотиреозу як цільового патологічного стану за умов використання обох застосованих експериментальних моделей. На ряду з визначенням рівня тиреотропного гормону, це також дозволило б оцінити ступінь розвитку гіпотиреозу для кожної моделі наприкінці експерименту, від субклінічної форми до абсолютної тиреоїдної недостатності.

2. Одним з основних недоліків моделювання патологічних процесів за допомогою хімічних сполук є висока вірогідність безпосереднього впливу ксенобіотиків на показники, що вивчаються, який не пов'язаний з відтворенням певної патології. Враховуючи це та досить тривалий час перорального застосування мерказолілу - 51 доба та перхлорату калію – 4 місяця в експериментальних моделях, виникає питання чи не можуть зміни біохімічних та морфологічних параметрів, що спостерігаються, бути наслідком прямого впливу речовин не пов'язаним з рівнем тиреоїдних гормонів. Так відомо, що одним з побічних негативних ефектів довготривалого застосування мерказолілу є розвиток гастроінтестинального дистресу, а перхлорат взагалі є потужним окислювачем, який може індукувати оксидативний стрес та пошкоджувати клітини. Враховуючи це, на мій погляд, бажано було б додати у дослідження ще одну групу тварин, які отримували левотироксин на тлі експериментального гіпотиреозу, що дозволить диференціювати ефекти, які викликані тиреоїдною недостатністю, від можливого безпосереднього впливу мерказолілу та перхлорату калію на досліджені показники. Іншим можливим вирішенням цього питання могло б бути використання хірургічної моделі гіпотиреозу – тотальної тиреоїдектомії.
3. За результатами досліджень було показано, що у тварин, які отримували мінерально-вітамінний комплекс з першого дня моделювання гіпотиреозу за допомогою мерказолілу усі досліджені показники статистично не відрізняються від інтактних тварин. Також у цій групі органний індекс щитоподібної залози залишається на рівні

контрольної групи. З цього можна зробити висновок, що введення мінерально-вітамінного комплексу повністю попереджує розвиток гіпотиреозу індукованого мерказолілом. Зважаючи на відомий молекулярний механізм тиреостатичної дії мерказолілу, бажано було б приділити увагу обговоренню гіпотетичних механізмів протекторної дії комплексу або його окремих компонентів саме на зниження тиреоїдної функції. Все вище сказане стосується також і даних, отриманих при застосуванні комплексу за умов моделі гіпотиреозу індукованого перхлоратом калію.

4. На третьому етапі роботи проводили дослідження ефективності профілактики порушень у кістковій та травній системах щурів при гіпотиреозі, індукованому перхлоратом калію, за допомогою мінерально-вітамінного комплексу. Для встановлення гендерної різниці порушень як при гіпотиреозі, так і при проведенні профілактики, були обрані тварини різних статей. В той же час, статистичний аналіз значимості різниці між відповідними показниками у самок і самців, судячи з усього, не проводився, що ускладнює інтерпретацію результатів та формування коректних висновків. У цьому випадку бажано було б використовувати багатофакторний дисперсійний аналіз, який дозволяє враховувати одночасний вплив різних факторів, таких як стать, гормональний статус, наявність або відсутність профілактичного засобу, та їх комбінації на досліджені показники.

Слід зазначити, що висловлені зауваження не впливають на загальну оцінку якості дисертаційної роботи та її результатів і носять дискусійний характер.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Сакалюк Олександри Володимирівни на тему: «Обґрунтування профілактики порушень у кістковій та травній системах щурів при гіпотиреозі», яка присвячена вирішенню наукового завдання, що полягає у з'ясуванні розвитку порушень у кістковій тканині та травному тракті лабораторних щурів на тлі дефіциту тиреоїдних гормонів та обґрунтуванні профілактики встановлених змін аз допомогою вітамінів, макро- та мікроелементів для подальшого впровадження у практику. За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, методичним рівнем, достатністю і повнотою опублікування результатів, апробації на наукових форумах різного рівня, достовірністю висновків, науковою новизною, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України No 4 від 12 січня 2022 року та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12 січня 2017 року No 40, а її авторка Сакалюк Олександра Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія», за спеціальністю 091 «Біологія».

Офіційний опонент

доцент кафедри молекулярної

і медичної біофізики

факультету РБЕКС

Харківського національного університету

імені В.Н. Каразіна, канд. біол. наук



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу
кадрів

О.Ю. Боріков