

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Мамотенко Алли Віталіївни «Нові підходи до корекції розладів адренокортикальної та репродуктивної систем щурів за умов змін режиму освітлення», що подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України для здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварини.

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Сучасний інформативний світ створює посилене навантаження на всі системи організму людини. Найбільше страждають від стресових впливів нервова, ендокринна, імунна й особливо репродуктивна системи. Причини, що призводять до порушення відтворюючої здатності людської популяції дуже різноманітні: це і несприятлива екологічна ситуація, і погіршення соціальних умов, і стресові чинники. Чільне місце серед них відводиться і світловому забрудненню, що детермінується продовженням світлової доби та скороченням часу перебування у темряві, що пов'язано з виробничими процесами та необхідністю знаходитися в нічні години при штучному освітленні. За таких умов формується розвиток світлового стресу в організмі, що призводить до ендокринних захворювань невістановленого генезу. Світло є важливим регулятором біологічних ритмів організму та ендокринної системи. Ця функція реалізується і контролюється завдяки гормону мелатоніну, який синтезується пінеальною залозою.

За останні роки (2020-2021) даній проблемі присвячено більше 300 наукових публікацій, де обговорено потенційний вплив мелатоніну не тільки на жіночу репродуктивність, а й на фертильність чоловіків. Оновлені сучасні дані про перехресний зв'язок між статевими гормонами і мелатоніном. Показана кореляція між мелатоніном та репродуктивними гормонами, що має вирішальне значення для корекції ускладнень, які виникають під час вагітності, а дефіцит останнього у матері призводить до ендокринних патологій у дітей у ранньому онтогенезі. Досліджені зв'язки між ендокринною, нервовою та імунними системами під час хронічного світлового стресу.

Увага сучасних дослідників також зосереджена на ефективності мелатоніну і біодобавок при лікуванні окиснювального стресу, запальних захворювань, ожиріння, серцево-судинних, імунних розладів, інфекційних захворювань, онкології, нейродегенеративних захворювань, остеопорозу та безпліддя.

За останні роки (2020-2021) проводяться дослідження спіруліни на репродуктивну та ендокринну системи і вони залишаються актуальними серед яких і значиться виконане дослідження.

Отже без сумніву, вище викладене безумовно підтверджує актуальність і важливість розв'язання наукового питання щодо пошуку нових підходів до корекції розладів адренокортикальної та репродуктивної систем при світловому стресі, на що і скеровані дослідження Мамотенко Алли Віталіївни.



Написаний мною рецензований відгук на роботу є результатом попередньої роботи офіційного опонента на аналіз отриманих результатів:

1. Скрупульозно вчитано машинопис роботи та автореферату;
2. Проаналізовано окремі публікації дисертантки;
3. Обговорені отримані результати на основі її авторських публікацій.

**Зв'язок роботи з державними науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота «Нові підходи до корекції розладів адренкортикальної та репродуктивної систем щурів за умов змін режиму освітлення» виконана в рамках наукової теми кафедри анатомії і фізіології людини імені д.мед.н., проф. Я.Р. Синельникова Харківського національного педагогічного університету імені Г.С. Сковороди «Вплив факторів середовища на пріоритетне фінансування МОЗ України «Порушення в морфофункціональному стані інтегративних систем плода за умов материнського неблагополуччя» (№ держресстрації 0102U0018.71).

**Повнота виконання наукових положень та висновків в опублікованих працях.** Основні положення дисертації опубліковані в 13 друкованих роботах, з них 6 статей у фахових виданнях, 1 стаття в інших виданнях та 6 тез доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конференцій. Зміст автореферату дисертації Мамотенко А.В. повністю відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

**Наукова новизна результатів досліджень.** Вперше показано, що виявлені гормональні та морфофункціональні зміни знаходяться у відповідності з результатами аналізу основних поведінкових патернів у тварин, які утримувались при зміні режиму освітлення. У самців спостерігалась пасивно-оборонна поведінка, у самиць – агресивно-домінантна. Вперше, на тлі зміненого фотоперіоду у щурів обох статей, яким вводили мелатонін та спіруліну, виявлено їх модулюючу дію на рівень тривожності та агресивності, особливо у самиць.

Вперше розроблений новий підхід щодо корекції та профілактики розладів репродуктивної та адренкортикальної систем, які розвиваються на тлі пролонгованого режиму освітлення, що може бути екстрапольований в клінічну практику. Вперше виявлений синергетичний позитивний ефект від комплексного застосування мелатоніну сумісно із спіруліною для корекції виявлених патологічних змін. Доведено, що їхнє сумісне використання суттєво посилювало корегуючу дію мелатоніну: за цих умов гормональна активність та морфофункціональний стан надниркових і статевих залоз нормалізувався більш ефективно. Експериментально доведено, що відпрацьовану у роботі схему їх профілактичного курсового введення, завдяки своїй безпечності та високому ступеню протективних ефектів, можна рекомендувати для застосування у групах ризику світлового десинхронозу. Отримані результати дозволяють розширити наукові дані про провідну роль мелатоніну в регуляції взаємозв'язків між адренкортикальною та репродуктивною системами в умовах стресу світлового навантаження.



**Ступінь обґрунтування та вірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи.** Дисертація виконана з використанням адекватних, сучасних методичних підходів (фізіологічних, біохімічних, морфологічних та імунофізіологічних) на достатньому матеріалі (280 статевозрілих самців та самиць щурів популяції Wistar), відповідно до мети та завдань роботи. Застосування адекватних статистичних методів аналізу отриманих результатів дозволило авторці зробити обґрунтовані висновки.

Основні положення дисертаційної роботи базуються на глибокому аналізі та узагальненні отриманих авторкою результатів дослідження, їх обговоренні, що проводилося з використанням достатньої кількості літературних джерел (250). Всі наукові положення і висновки є цілком обґрунтованими, впливають зі змісту роботи та мають теоретичне та практичне значення та в повній мірі відображені в авторефераті, який за змістом повністю відповідає основним положенням дисертації і базується на експериментально отриманих і проаналізованих результатах.

**Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.** Отримані наукові результати мають істотне значення для поглиблення уявлень щодо провідної ролі мелатоніну в регуляції взаємозв'язків між адренокортикальною та репродуктивною системами і поведінковими патернами в умовах світлового навантаження.

Запропоноване нове рішення проблеми сучасної хронобіології – комплексна профілактика патологічних змін, що розвиваються на тлі світлового десинхронізму за допомогою сумісного застосування регулятора біоритмів мелатоніну в комплексі з потужним природним антиоксидантом спіруліною.

**Структура і обсяг дисертації, оцінка її завершеності та відповідності встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Мамотенко Алли Віталіївни оформлена відповідно до основних вимог до дисертацій та авторефератів МОН України. Рукопис побудований за класичною схемою і складається з анотації, переліку праць, опублікованих за матеріалами досліджень, вступу та 4 розділів (огляду літератури, організації та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів), а також висновків та списку використаних джерел (250 посилань).

Роботу викладено на 167 сторінках та ілюстровано 34 рисунками та 15 таблицями.

У вступній частині Мамотенко А.В. обґрунтована актуальність теми дисертаційної роботи, сформульована мета, завдання, об'єкт і предмет дослідження, викладені наукова новизна та практичне значення результатів отриманих проведеними дослідженнями, наведені дані про особистий внесок авторки, публікації та апробація основних положень виконаної роботи.

Огляд наукової літератури складається із 4 розділів і подано логічно та послідовно, з урахуванням класичних та сучасних наукових даних. У цьому розділі наведений детальний аналіз першоджерел щодо впливу зміни режиму освітлення на морфофункціональну активність епіфізу та гіпомелатонемії на функціональний стан організму. Детально розглянуто роль шишкоподібної



залози в нейросекреторній регуляції гіпофізарно-надниркової системи та впливу на жіночу і чоловічу відтворюючу здатність організму. Особливу увагу приділено змінам фотоперіоду, як стресовому фактору, що призводить до функціональних порушень в ендокринній системі, які впливають насамперед на гіпоталамо-гіпофізарно надниркову систему, детермінуючи функціонування репродуктивної системи ссавців. Розділ огляду літературних джерел завершується коротким узагальненням, де вказується нез'ясовані питання та актуальність і важливість їхнього вирішення.

У розділі «Матеріали та методи досліджень» наведено опис загальних умов та організації проведення дослідження із детальним переліком методичних підходів та характеристикою досліджуваних показників. Детально описано рандомний підхід для формування контрольних та експериментальних груп тварин (7 груп та 14 підгруп по 20 особин) за умов світлового десинхронізму.

Описано процедуру: дослідження поведінкових реакцій щурів у тесті «відкрите поле», які утримувалися в умовах природного та зміненого режиму освітлення; визначення впливу на репродуктивну систему самців, морфофункціональний стан сперматозоїдів та періодів тривалості менструального циклу самиць. Дослідження проведені з використанням фізіологічних (етіологічні) – поведінкові реакції у тесті «відкрите поле», цитологічних, біохімічних із застосуванням імуноферментного аналізу та морфологічних методів.

Статистична значущість отриманих результатів підтверджена коректною статистичною обробкою. Доцільність в застосуванні запропонованих методик та експериментальних підходів не викликає сумнівів.

У розділі «Результати власних досліджень» структуровано чітко і лаконічно висвітлено дані, отримані у перебігу проведеного дослідження.

Авторкою встановлено, що зміни світлового режиму призводять до гальмування мелатонінсинтезуючої функції епіфіза щурів обох статей: у щурів, які знаходились при 12-ти годинному освітленні спостерігалось гальмування у 5 разів. При цілодобовому освітленні посилювалось пригнічення гормональної активності епіфізу. За таких умов десинхронізму розвивається виражена мелатонінова недостатність на тлі послаблення добового ритму, відмічено зменшення маси та товщини кори надниркових залоз, спостерігалось у тварин обох статей явище каріолізу, клітини мали світліші ядра і цитоплазму.

За таких умов наступала зміна гормоноутворюючої активності надниркових залоз, рівень адреналіну у плазмі крові самців зростав пропорційно ступеню світлового десинхронізму. У самиць спостерігався нижчий рівень адреналіну. Рівень кортикостерону у плазмі крові зростав як самців, так і самиць. Однак у останніх він був вищий, що провокував агресивно-домінантну поведінку. Встановлено, що при світловому десинхронізі підвищення рівня глюкокортикоїдів при стресі призводить в цілому до змін гомеостазу та зміни поведінкових патернів (локомоції та дефекації).



Світловий десинхроноз викликав гіпогонадізм в обох статей: у самців зниження рівня тестостерону та порушення сперматогенезу, їх рухової активності. У самиць порушення у структурі менструального циклу, зменшення маси яєчників, що обумовлено гормональним дисбалансом, його механізмом є зміна порогу чутливості гіпоталамусу до гальмування естрогенами.

На загал, стресовий стан, що розвивається при десинхронозі призводить до фемінізації самців і маскулінізації самиць. Продемонстровано, що застосування мелатоніну – як окремо так і при поєднанні зі спіруліною корегувало негативні наслідки дії тривалого режиму освітлення на реєструючі показники адренкортикальної системи, вегетативні поведінкові реакції тварин, гормональний профіль статевих гормонів, що призводить до активізації захисних систем організму: ферментативної, імунологічної реактивності, активізації гормональної функції, що на загал поліпшує стан, викликану світловим десинхронозом, репродуктивної функції ссавців.

Розділ «Результати власних досліджень» добре проілюстрований, кожен підрозділ закінчується короткими висновками та містить список праць авторки, у яких оприлюднені результати.

Заключний розділ «Обговорення власних і літературних даних» проведений з використанням сучасних даних вітчизняних і світових наукових досліджень. В ньому авторка детально обговорює і узагальнює отримані результати, що дозволяє зробити аргументовані висновки із виконаної роботи. Висновки переважно є чіткими та лаконічними, відображають основні результати дослідження.

Під час рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання та зауваження:

1. У методах дослідження не приведена мотивація вибраної дози мелатоніну (0,15 мг/кг) та спіруліни (100 мг/кг);
2. При представленні гістологічних рисунків морфоструктурних особливостей спонцитів, ендокриноцитів бажано було б для кращої наглядності із них окремо виділити збільшене зображення ядер, вакуалізованої цитоплазми, каріолізу, цитолізу. Бажано привести такі аналогічні рисунки і дії мелатоніну в комплексі зі спіруліною;
3. У тексті зустрічаються стилістичні та морфологічні помилки: устрій (ст. 58) замість пристрій; шарики – кульки (ст. 59); гіпогонадізм – гіпогонадізм; межтіковий період – міжтіковий період; самки – самиці (ст. 131);
4. Який механізм запуску секреції мелатоніну при передачі гуморального сигналу?
5. З чим пов'язаний приріст маси тіла самців (група 3а 24/00) на кінцевому етапі дослідження?
6. Чому на Ваш погляд в наднирникових залозах адренкортикальна функція самців виявилася більш уразливою до стресової дії десинхронозу при порівнянні із самицями?



7. З чим пов'язане формування вищої чутливості у самиць до протективної дії як мелатоніну, так і його сумісного застосування зі спіруліною?
8. Чим пояснюється встановлений Вами факт, що у самців на тлі тривалого стресу та гіполінеалізму відбувається поступове зменшення андрогенів, тоді як у самиць навпаки – активація синтезу статевих стероїдів?
9. Як пояснити гіперчутливість самців до деструктивного впливу цілодобового освітлення?

Вище зазначені зауваження не знижують високої оцінки дисертаційної роботи і при її аналізі лише підкреслюють перспективність розпочатого автором дослідження.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Мамотенко А.В. «Нові підходи до корекції розладів адренокортикальної та репродуктивної систем щурів за умов змін режиму освітлення», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук, є самостійним, оригінальним та завершеним науковим дослідженням, в якому отримані істотні результати для розуміння механізмів в регуляції мелатоніном, взаємозв'язків між адренокортикальною та репродуктивною системами, та його протективного застосування в комплексі із спіруліною в профілактиці світлового десинхронозу. Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень та висновків повністю відповідає вимогам п.11 та п.13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 №567 (зі змінами, внесеними в постанову Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2021, № 1159 від 30.12.2015 та №567 від 27.07.2016), які висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор – Мамотенко Алла Віталіївна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

Офіційний опонент:

Завідувач відділу імунофізіології  
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця  
НАН України,  
д.б.н., професор



Янчій Р.І.

