

Відгук

офіційного опонента доктора біологічних наук, професора Ковзун Олени Ігорівни на дисертаційну роботу Величко Наталії Федорівни «Віддалені наслідки неонатального впливу фітоестрогенів і стресу на репродуктивну функцію та гормонально-метаболічні показники у дорослих самців щурів (експериментальне дослідження)», подану на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія.

Актуальність теми.

Характер змін демографічних показників в Україні диктує необхідність більш пильної уваги до факторів, що впливають на народжуваність, серед яких провідне місце посідає безплідний шлюб. Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні порушень репродуктивної функції, проблема безпліддя, як і раніше, залишається однією з найважливіших у сучасній медицині.

Ймовірно, що пригнічення сперматогенезу у частини неплідних чоловіків може бути наслідком несприятливої екологічної ситуації та особливостей способу харчування, зокрема тривалого вживання їжі з естрогеноподібними речовинами. Це може змінювати андроген-естрогеновий баланс без явних клітинних ознак гіпогонадізму. Загальновизнано, що стрес у перинатальний період порушує статеву диференціацію мозку, що впливає на стан репродуктивної функції дорослих нащадків. Процес статевої диференціації мозку також порушується при наявності в амніотичній рідині або материнському молоці сполук, які здатні імітувати дію ендогенних естрогенів та зв'язуватись з рецепторами естрогенів. Тому дослідження наслідків впливу фітоестрогенів, а також впливу стресу та фітоестрогенізації на репродуктивну систему експериментальних тварин чоловічої статі на

сьогодні є актуальним. Це може стати підґрунтям для розуміння механізмів формування неплідності у чоловіків в сучасних умовах.

Виходячи із вищевикладеного, актуальність дисертаційної роботи Величко Н.Ф. не викликає сумнівів. Робота виконана в рамках планових НДР лабораторії репродуктивної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано відповідно плану науково-дослідних робіт ДУ ППЕП і вона є фрагментом НДР «Віддалені наслідки впливу стресу та надлишку фітоестрогенів у період молочного вигодовування на репродуктивну функцію особин і корекція її порушень (експериментальне дослідження)(№ державної реєстрації 0109U000309, 2009-2011 рр.) та НДР «Визначити особливості репродуктивних розладів, індукованих неонатально або локальною гіпертермією, та можливість фармакологічної корекції за допомогою тіазолініламиду камфорної кислоти» (№ державної реєстрації 0111U010494, 2012-2014 рр.).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі на підставі проведеного дослідження вперше доведено, що емоційний стрес, надмірна фітоестрогенізація та комплексна дія цих чинників у період фізіологічного молочного вигодовування мають стійкі віддалені наслідки у дорослих нащадків-самців щодо репродуктивної функції (зміни сперматогенезу, ослаблення статевої активності, зниження репродуктивного потенціалу) та гормонально-метаболічних характеристик. Вперше показано відстрочений фемінізуючий ефект щодо рівня статевих гормонів (абсолютна чи відносна гіперестрогенія та андрогенний дефіцит), характеру ліпідного та білкового обміну (дисліпідемія, білковий дефіцит, ознаки оксидативного стресу). У неонатально обтяжених самців вперше виявлено органі особливості біохімічних процесів у сім'яниках і печінці та їхній взаємозв'язок з функцією відтворення.

Крім того, дисертантом доповнено наукові дані щодо ймовірних патогенетичних причин розвитку чоловічої гіпофертильності невизначеного генезу. Показано, що при комплексній дії у підсосний період чинників, що досліджувались, у дорослих самців щурів при відсутності значних змін гормонального балансу, статевої поведінки та порушень сперматогенезу більш ніж удвічі зменшується потенційна кількість нащадків внаслідок зростання внутрішньоутробних втрат у вагітних інтактних самок, запліднених цими самцями. Показано, що у тварин спостерігаються такі гормонально-метаболічні розлади з ознаками фемінізації, які можуть бути виявлені лише при дослідженні тканин печінки та сім'яника. У клінічній практиці ці випадки можуть бути визначені як гіпофертильність невизначеного генезу з метаболічними розладами.

Конкретизовано та осучаснено наукові знання щодо статевих відмінностей деяких метаболічних показників крові та печінки інтактних 10-місячних щурів різної статі.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені Величко Н.Ф. дослідження стали підґрунтям для визначення чинників, дія яких у ранні періоди онтогенезу призводить до розвитку чоловічої гіпофертильності, що дозволило теоретично обґрунтувати профілактичні заходи щодо мінімізації негативних наслідків втручання під час фізіологічного молочного вигодовування для збереження репродуктивної функції в дорослому віці.

Також, на підставі даної роботи розроблено та впроваджено в практику спосіб моделювання неонатально індукованої гіпофертильності самців щурів з метаболічними розладами завдяки дії емоційного стресу на новонароджених щурят та їх матір з одночасним додаванням до раціону самки-матері суміші фітоестрогенів (Патент України на корисну модель № 95758), що розширило арсенал експериментальних моделей чоловічої гіпофертильності.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у лабораторії патогістології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології

ім. В. Я. Данилевського НАМН України», у відділі ендокринології репродукції та адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», включено у лекційні курси Київського Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів, висновків і рекомендацій.

Обґрунтованість і вірогідність наукових результатів, висновків і рекомендацій обумовлена виконанням дисертаційної роботи на достатньому матеріалі, що підтверджується наявністю первинної документації, а також детальному й всебічному аналізу отриманих даних. Методологічні підходи, які були використані, не викликають зауважень, відповідають меті та завданням роботи, що забезпечує отримання вірогідних результатів. Наукові положення, викладені в дисертації, обґрунтовано на підставі результатів проведених фізіологічних, етологічних, цитологічних, біохімічних та імуноферментних досліджень. Усі отримані дані проаналізовано за допомогою статистичних методів із зазначенням ступеня вірогідності відмінностей від даних контрольних груп. Висновки теоретично обґрунтовані, вони повністю відповідають одержаним результатам.

Повнота викладених матеріалів в опублікованих працях та авторефераті. Автором за темою дисертації опубліковано 24 наукові праці, у тому числі 7 статей (1 – самостійна та 6 у співавторстві), з них 7 у журналах, затверджених Міністерством освіти та науки України. Матеріали дисертації відображено також в 1 патенті України на корисну модель та 17 тезах.

Автореферат повною мірою відображає результати дисертації.

Оцінка змісту дисертації, зауваження, дискусійні питання.

Дисертаційна робота Величко Н.Ф. викладена українською мовою, складається із анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків), списку використаних джерел, який містить загальну кількість

джерел 319. Роботу ілюстровано 22 таблицями, 43 рисунками. Робота викладена на 216 сторінках комп'ютерного тексту. Викладення матеріалу і стиль дисертації відповідають сучасним вимогам.

Рецензована робота є завершеною науковою працею і відповідає профілю Спеціалізованої вченої ради за спеціальністю «ендокринологія».

У **вступі** чітко відображена актуальність досліджуваної теми і зв'язок з науковими програмами, мета і завдання дослідження, наукова новизна і практична значущість роботи, особистий внесок здобувача, інформація про апробацію роботи та публікації.

Перший розділ роботи має оглядовий характер – автор послідовно описує наявні проблеми щодо зниження чоловічої фертильності, показує відомі аспекти в цьому напрямку та аспекти, які залишились поза увагою дослідників.

Другий розділ присвячено експериментальному моделюванню емоційних стимулів, надходження надлишку фітоестрогенів або комплексного застосування в період гестації та методам дослідження їхньої відстроченої дії у дорослих статевозрілих тварин.

Розділ третій містить результати щодо білкового та ліпідного обміну, а також інтенсивності утворення стабільних метаболітів циклу оксиду азоту у інтактних самців та самок щурів (які розглядаються як референтні групи).

Власні дослідження представлені в **трьох розділах (4-6)**.

Враховуючи прогресивне зниження чоловічої фертильності, в яку, згідно різноманітним джерелам, роблять свій внесок надлишок фітоестрогенів в раціоні матері та психоемоційний стрес, що обумовлено на сьогодні надзвичайною розповсюдженістю цих явищ у суспільстві, розуміння механізмів впливу даних чинників на організм є підґрунтям для заходів профілактики, що спрямовані на зменшення частоти чоловічої гіпофертильності. У цьому контексті, вельми важливими є дані автора, які вказують на те, що стресування під час молочного вигодовування сприяє відстроченому фемінізуючому ефекту на рівень статевих гормонів, білковий

та ліпідний обмін у самців щурів в дорослому віці, а також сприяє передчасному старінню. Останнє має важливе значення у зв'язку з тим, що ендокринна система старіє раніше, ніж інші системи ссавців, у тому числі і людини.

Важливо відмітити й дані щодо зростання показників внутрішньоутробних втрат у самиць, які були запліднені нащадками за дії фітоестрогенів та стресу, а це означає, що у заплідненні брали участь дефектні сперматозоїди, які зберігали запліднюючу здатність, але мали ушкодження ДНК, що призводили до загибелі ембріонів або переривання вагітності.

Вагомим здобутком результатів впливу стресу та фітоестрогенізації, представлених в даній роботі, є експериментальне підтвердження епідеміологічних досліджень про зниження приблизно в 2 рази кількісних показників еякуляту у чоловіків в промислово розвинених країнах, про що згадується в огляді літератури.

Робота завершується розділом 7 «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**», у якому досить вичерпно обговорені результати дисертаційної роботи в цілому, проведено зіставлення власних і літературних даних, обґрунтовано доцільність проведеного дослідження.

Висновки викладені автором логічно, чітко впливають із результатів та ґрунтуються на достатній кількості спостережень із належною статистичною обробкою.

Зауваження та дискусійні питання: Принципових зауважень до роботи немає, проте в процесі рецензування виникли деякі дискусійні запитання:

1. Чи існує поняття гранично-мінімальної концентрації сперматозоїдів в 1 мл еякуляту у дорослих щурів, при котрій можливе запліднення? (для дорослих чоловіків, згідно рекомендації ВООЗ – не менше 15 млн/мл).

2. Чи доцільним було б в роботі провести вивчення рівнів ЛГ та ФСГ, зважаючи на те, що сперматогенез – це гормонально

контрольований процес, а гіперестрогенемія може призводити до порушення секреції гонадотропних гормонів?

3. Відомо, що чоловіки європейської та монголоїдної раси відрізняються за кількістю вживання фітоестрогенів. На яких чоловіків можна провести екстраполяцію дози фітоестрогенів, що використовувались в дослідках на щурах?

Висновок. Дисертаційна робота Величко Наталії Федорівни на тему «Віддалені наслідки неонатального впливу фітоестрогенів і стресу на репродуктивну функцію та гормонально-метаболічні показники у дорослих самців щурів (експериментальне дослідження)» є завершеною науково-дослідною роботою та присвячена встановленню особливостей функціонування репродуктивної системи та гормонально-метаболічного стану дорослих самців щурів, які у неонатальний період зазнали дії емоційного стресу, або надходження надлишку суміші фітоестрогенів, або поєднаної дії цих чинників. За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням вона відповідає вимогам пункту 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 07.03.2007 № 423, а її автор може претендувати на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.01.14 – «ендокринологія».

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук, професор,
заступник директора з наукової роботи,
головний науковий співробітник
відділу фундаментальних та прикладних
проблем ендокринології

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

