

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Т. М. Слободін
на клініко-експериментальну дисертаційну роботу Віктора Олександровича Холіна:
“Вплив емоційно-когнітивної стимуляції на функціональний стан центральної
нервової системи при старінні”, подану в спеціалізовану вчену раду
Д26.551.01 при ДУ “Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарєва НАМН України”
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.03.03 – нормальна фізіологія.

I. Актуальність дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами.

Дисертаційна робота В. О. Холіна присвячена одній з найактуальнішій проблемі сучасних нейронаук - проблемі вікових змін функціональної активності центральної нервової системи та когнітивних функцій при старінні та з'ясуванні можливостей покращення функціонального стану. Проблема зниження рівня функціонування ЦНС та її складових (особливо пізнавальної та емоційної систем) при старінні є актуальною проблемою для геронтології, нейрофізіології та клінічної когнітивної неврології, оскільки зниження рівня функціонування нервової системи призводить не тільки до зниження рівня адаптації організму, але й створює досить вагомі передумови для переходу вікових змін у патологічні стани, які значно погіршують якість життя та її тривалість. Приймаючи до уваги значне збільшення частки людей похилого та старечого віку, пошук можливих нейрофізіологічних механізмів, цілей для впливу та технологій, що можуть позитивно вплинути на темп старіння ЦНС (підтримуючи її адекватний рівень функціонування, або уповільнюючи розвиток вікових / патологічних змін) на пізньому етапі онтогенезу є досить важливим.

Враховуючи клініко-експериментальне напрямлення дисертаційної роботи вона може бути цікава як фахівцям, що вивчають фундаментальні процеси у старіючому мозку, так і для клінічних дослідників.

Сутність дисертаційної роботи “Вплив емоційно-когнітивної стимуляції

на функціональний стан центральної нервової системи при старінні” пов’язана з пріоритетними науковими дослідженнями, які виконувалася в рамках наукових тем лабораторії фізіології та відділу вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» : «Вивчити клініко-фізіологічні та нейропсихологічні особливості формування синдрому м’якого когнітивного зниження» (номер державної реєстрації 0104U002270), а також «Вивчення особливостей формування синдрому помірних когнітивних порушень у хворих старшого віку з артеріальною гіпертензією» (номер державної реєстрації 0107U002586)

П. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які наведені у дисертації здобувача Віктора Олександровича Холіна є достатньо обґрунтованими, підтверджени отриманим результатами. Достовірність результатів забезпечена насамперед шляхом обстеження великої за об’ємом та досить однорідної популяції обстежених. Автором обстежено 765 людей, з яких 440 чоловік 20 -79 років у рамках дослідження змін структури факторів особистості при старінні.

Для вивчення особливостей функціонального стану центральної нервової системи та функціонального віку ЦНС (парціальна модель біологічного віку) в осіб з синдромом помірних когнітивних порушень (**ПКП**) була обстежена група з **140** осіб у віці від 55 до 90 років, дані співставлялись з показниками **контрольної групи**, без когнітивних порушень, куди увійшли **40** осіб. Середній вік контрольної групи склав $70,69 \pm 6,00$ років, середній вік групи з ПКП склав $71,50 \pm 5,30$ року.

Для порівняльної оцінки нейрофізіологічного стану ЦНС у здорових літніх осіб без когнітивних порушень, осіб з синдромом ПКП та пацієнтів з деменцією Альцгеймерівського типу було сформовано 3 групи по 40 осіб у кожній. Середній вік досліджуваних груп достовірно не відрізнявся і дорівнював ($71,75 \pm 1,60$), ($72,65 \pm 1,80$) і ($73,18 \pm 1,80$) років відповідно.

У дослідження з оцінки впливу фармакологічної стимуляції когнітивно-емоційної сфери із застосуванням ноотропного препарату фенотропілу (Ентроп) було включено 45 людей, які були рандомізовані на дві групи: активний препарат і плацебо. Середній вік групи контролю склав $68,20 \pm 5,50$ років, групи з фармакологічною стимуляцією ЦНС з використанням фенотропілу - $67,70 \pm 6,40$ років. Вплив нефармакологічної емоційно-когнітивної стимуляції (ЕКС) на функціональний стан ЦНС у осіб з синдромом ПКП було оцінено в групі з 25 осіб похилого віку з ПКП та контрольній групі з 25 осіб.

Крім того, для дослідження механізмів ЕКС та співставлення ефектів отриманих на людях частина роботи виконана на 60 старих (28 міс.) самках Вістар.

За віком досліджувані групи людей і групи співставлення були однотипними. Вірогідність наукових положень та висновків, що висунуті дисертантом, ґрунтуються насамперед на грамотному підході до реалізації мети і вирішення завдань дослідження. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Автором для вирішення завдань дисертаційної роботи були застосовані адекватні об'єктивні, сучасні нейропсихологічні, клініко-неврологічні, геронтологічні (дослідження біологічного віку ЦНС), нейрофізіологічні дослідження когнітивних викликаних когнітивних потенціалів, статистичні методи. Висока інформативність цих методів дослідження гарантує достовірність отриманих результатів.

Поданий у дисертаційні роботі великий фактичний матеріал у вигляді 20 інформативних таблиць, 30 рисунків та конкретного описання отриманих даних, дослідження дає можливість оцінити обґрутованість та достовірність результатів цієї дисертаційної роботи.

Автором сформульовано 8 висновків, які є вірогідними, достатньо обґрунтованими, об'єктивно висвітлюють увесь обсяг дослідження, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, логічно випливають із фактичного матеріалу, збігаються за змістом наукової роботи та мають практичне значення.

Дисертація викладена на 160 сторінках друкованого тексту, складається з 5-ти розділів власних досліджень. Список літературних джерел складає 250 джерел, з яких 60 вітчизняних та 190 – зарубіжних.

Статистична обробка здійснена здобувачем у відповідності до сучасних вимог.

Таким чином, основні положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є логічними і обґрунтованими, про що свідчать необхідна кількість обстежених, доцільне використання сучасних і високоефективних нейропсихологічних, клініко-інструментальних, специфічних геронтологічних методів дослідження, якісні статистична обробка отриманих даних та високий науково-методичний рівень проведеного дослідження. Все вище зазначене дозволяє вважати наукові положення даної дисертації достовірними та обґрунтованими.

ІІІ. Ступінь новизни наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертациї.

Новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що на основі комплексного аналізу клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного аналізу з використанням парціальної моделі біологічного віку нервової системи, проведено комплексну оцінку функціонального стану ЦНС у людей похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень – доклінічного стану з високим ризиком розвитку деменції.

Уперше здобувачем в дисертаційній роботі визначений нейробіологічний вік ЦНС у людей похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень.

Уперше встановлено, що на основі параметрів латентності когнітивного комплексу викликаних потенціалів Р300 можливо значно підвищити точність диференційної діагностики при встановленні рівня когнітивного дефіциту у континуумі: норма – ПКП – початкова деменція.

Головним досягненням автора є розробка нового методу стимуляції мозку, а саме емоційно-когнітивної стимуляції направленої на покращення функціонального

стану ЦНС при старінні. Автор науково обґрунтував ефективність використання запропонованого методу стимуляції.

Зважаючи на те, що кількість людей похилого віку збільшується разом із збільшенням ризику розвитку когнітивної віковозалежності патології, пошук і розробка економічних не медикаментозних методів лікування є актуальним питанням. Таким чином, наукова новизна в зазначеній дисертаційній роботі В. О. Холіна не викликає сумнівів.

IV. Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях.

Основні положення дисертації повністю висвітлені в публікаціях здобувача. З теми дисертації опубліковано 24 наукових робіт, серед яких 6 статей у журналах, що рекомендовані ВАК України, 16 тез. Автором апробовані та впроваджені в клінічну практику матеріали та результати дисертаційної роботи у вигляді 20 доповідей на різних форумах в Україні та в Європі.

Автором отримано 2 патенти України на корисні моделі.

Опубліковані праці та автореферат дисертації, який відповідає дисертаційній роботі, повністю відображають одержані здобувачем результати та викладені в дисертації наукові положення.

Отримані результати та рекомендації впроваджені в практику лікувальних закладів України.

V. Важливість результатів дослідження для науки і практики, шляхи їх використання.

Уперше здобувачем розроблена нова методика для покращення функціонального стану ЦНС при старінні та синдромі помірних когнітивних порушень – емоційно-когнітивна стимуляція.

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає в розробці питань теорії когнітивного континуума та когнітивного резерву при старінні. Так дані отримані у нейрофізіологічному дослідженні підтверджують теоретичні уяви про когнітивний

континуум. Завдяки розробці експериментальної моделі ЕКС були визначені можливі нейрофізіологічні механізми та мішенні через вплив на які можуть бути отримані значні позитивні ефекти щодо покращення функціонування ЦНС у похилому віці.

Результати, що получені в дисертації, розширяють існуючи уявлення про особливості процесу старіння мозку у людей похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень

Практична значущість роботи полягає у впровадженні запропонованого методу нефармакологічної емоціонально-когнітивної стимуляції у якості методу для лікування синдрому помірних когнітивних порушень у людей похилого віку в роботу неврологічних клінік та використанні нормативних значень показників когнітивних викликаних потенціалів для збільшення точності диференційної діагностики синдрому помірних когнітивних порушень у похилому віці.

VI. Характеристика дисертаційної роботи.

Дисертація викладена на 160 сторінках друкованого тексту, оформлена відповідно до офіційних вимог ДАК України стосовно кандидатських дисертацій і складається зі вступу, огляду літератури, 12 розділів власних досліджень, їх аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 20 таблицями, 30 малюнками, що необхідно і доцільно для подання фактичного матеріалу дослідження. Список опрацьованих літературних джерел налічує 250 найменувань, зокрема 190 латиницею, та 60 кирилицею, серед яких багато видань, що видано за останні 5 років.

Вступ повно доводить актуальність обраної теми. Здобувач змістово, логічно окреслив факти які відомі у літературі із предмету дослідження та обґрунтував мету дослідження, яка сформульована чітко і відповідає рівню кандидатської дисертації. Методично вірно означені об'єкт та предмет дослідження, правильно вибрані методики – відповідно до визначеної мети. У вступі також викладено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, відомостей про апробацію та

впровадження результатів дослідження. Особистий внесок здобувача визначений конкретно.

Основна частина дисертації розпочинається з огляду літератури за темою, та обрання напрямів дослідження. В огляді літератури дисертант глибоко та всебічно дослідив основні етапи розвитку наукової думки з обраної проблеми, проаналізував останні роботи з предмету дослідження, спів ставив різні точки зори на певні наукові питання, узагальнив та вісьвітлив основні напрямки, які потребують подального вивчення.

Огляд літератури складається з 3 підрозділів, в ньому представлені сучасні уявлення щодо функціонального стану ЦНС при старинні з акцентом на зміни когнітивних та емоційних кластерів, які спостерігаються на рівні структури особистості (підрозділ 1.1.).

Питання змін у функціонуванні ЦНС прі наявності синдрому помірних когнітивних порушень у людей похилого віку викладені у підрозділі 1.2., питання сучасних нефармакологічних та фармакологічних стратегій направлених на досягнення покращення стану ЦНС при синдромі помірних когнітивних порушень представлені у підрозділі 1.3.

Здобувач чітко резюмував ті сторони проблеми, які залишилися невирішеними і визначив місце свого дослідження у їх розв'язанні. Огляд літератури добре сприймається, яскраво підкреслює широку обізнаність автора з теми дисертації. Здобувач опрацював велику кількість іноземних джерел, що дозволило йому виконати глибокий аналіз стану обраної наукової проблеми в світі.

У другому розділі «Матеріал та методи дослідження» наведена загальна характеристика обстежених учасників дослідження (підрозділ 2.1). Достатньо чітко проведено підбір людей у досліджувані групи на основі сучасних критеріїв та рекомендацій дослідницьких груп (МКБ для деменції та Критеріїв Петерсена для ПКП, NINDS-ADRDA). Немаловажним для порівняльного дослідження когнітивних функцій та емоціонального статусу було проведення жорсткого підбору груп вікового контролю без когнітивного дефіциту, яке було виконане на основі чіткої клінічної, нейрофізіологічної та нейропсихологічної сегрегації. У підрозділі 2.2

зазначені характеристики для експериментальних тварин. Підрозділ 2.3 присвячений опису клінічних методів дослідження, які були використані автором у ході дослідження. Слід зазначити, що вибрані методики дослідження є сучасними клініко-неврологічними та нейропсихологічними стандартами при оцінці вікзалежних когнітивних порушень. Дослідження впливу процесу старіння на факторну структуру особистості, особливо на групи факторів що описують когнітивний та емоційний кластери особистості виконане за допомогою тесту Кетела – 16 факторному аналітичному тесті. Нейрофізіологічна оцінка функціональних особливостей у досліджуваних групах виконана за допомогою методики когнітивних викликаних потенціалів Р300, яка дозволяє досліджувати мозок та оцінювати його відповіді на стимули у реальному часі). Функціональний стан ЦНС був також досліджений завдяки спеціально розробленому для геронтологічних досліджень методу біологічного віку ЦНС (парціальна модель біологічного віку ЦНС). Окремим підрозділом є підрозділ 2.3 що присвячений опису оригінальної розробленої автором дослідження методики ЕКС, яка була застосована у людей з синдромом ПКП. Метод запропонований автором базується на ефекті тренування когнітивних функцій, які відбуваються на фоні попередньо індукованих позитивних емоцій. У розділі 2.4 наведені експериментальні методи, які були застосовані у вивченні різних типів пам'яті та емоціональної поведінки у старих тварин. Вибрані автором експериментальні моделі (водний лабіrint Morica, радіальний водний лабіrint, тест вимушеного плавання Порсолта та хрестоподібний лабіrint) є на даний час найбільш часто використовуються при дослідженні функціонального стану тварин та рекомендовані як стандарт при виконанні доклінічних досліджень нейротропних засобів. Наступний розділ (2.5) присвячений опису також розробленої автором методики – аналога ЕКС, що була застосована для експериментальних тварин. Слід зазначити оригінальність підходу запропонованого автором для реалізації ЕКС за допомогою введення опіоїдного агоніста з ефектом блокади зворотної блокади моноамінів - трамадоліна у якості препарату що активує систему “нагороди” мозку , з наступними когнітивними тренуваннями у водних лабіrintах.

Завдяки використанню сучасних високоінформативних методів дослідження, обраних дисертантом, робота відрізняється сучасним і високим науковим рівнем. Докладно викладені методики, застосованих автором методів дослідження, а також методи статистичного аналізу, які є сучасними та адекватними, що обумовлює достовірність отриманих результатів. Все вищезазначене свідчить про достатній матеріал і про застосування сучасних методів в ході виконання даної дисертаційної роботи. В цілому, матеріал цього розділу свідчить про зрілість здобувача, як наукового дослідника.

У третьому розділі дисертації наведені результати дослідження вікових змін когнітивних та емоційних кластерів структури особистості. Автор за допомогою тесту Кетела проаналізував, як на рівні функціонування цілісної особистості змінюються у процесі старіння фактори що описують когнітивну та емоційну сферу людей. В ході даного дослідження було продемонстровано, що структура особистості у ході старіння зазнає змін. Переважно наявність вікових змін продемонстрували фактори когнітивного кластеру структури особистості саме. У той же час, фактори структури особистості емоційного кластеру натомість демонстрували переважно наявність гендерних відмінностей. Вікові зміни факторів когнітивного кластеру чітко демонстрували зниження своїх значень у старших вікових групах. Прі чому, фактор структури особистості В (кмітливість) із віком демонстрував зниження свого значення (зниження інтелекту) як у чоловіків так і у жінок. Аналізуючи зміни емоційного кластеру, було показано, що вік майже не мав на них впливу, але у всіх вікових групах, у рамках даного кластеру, показники емоційної нестабільності, внутрішньої напруженості, тривоги у жінок переважали над аналогічними показниками у чоловіків, що свідчить про більш високий рівень тривоги у жінок на усьому протязі життя.

В четвертому розділі, що складається з 2 підрозділів викладені результати дослідження функціонального стану когнітивної та емоційної сфери прі синдромі помірних когнітивних порушень у людей похилого віку. Підрозділ 4.1. присвячений нейропсихологічній характеристиці людей похилого віку що мають синдром помірних когнітивних порушень. Використавши у дослідженні нейропсихологічний

інструмент оцінки загального когнітивного рівня тест (міні-тест ментальної оцінки/ MMSE), так і специфічний для дослідження пам'яті шкалу памяті Векслера, автор продемонстрував, що люди похилого віку з синдромом ПКП по результатам даних тестів суттєво відрізняються від людей аналогічного віку, що не мають даного синдрому. Так, різниця загального балу тесту МТМО / MMSE склала 2 бали. При цьому найбільші відмінності були знайдені у субтестах, що відповідають за епізодичну пам'ять. Аналогічні зміни були знайдені при оцінці особливостей виконання перегляненої шкали пам'яті Векслера (Wechsler memory scale-Revised).

Підрозділ 4.2. присвячений дослідженню темпу старіння ЦНС у людей похилого віку з помірними когнітивними порушеннями та нейрофізіологічній оцінці функціонального стану ЦНС за допомогою методики когнітивних викликаних потенціалів Р300.

До теперішнього часу у літературі не було відомостей про особливості старіння ЦНС у людей похилого віку з синдромом ПКП. Автором вперше було показано, що люди похилого віку з синдромом ПКП мали прискорений темп старіння, порівняно із людьми похилого віку без помірних когнітивних порушень. Різниця показника нейрофункціонального віку між групою з ПКП та вікового контролю склала 5,2 року. Аналізуючи взаємозв'язки між загальним балом показника тесту МТМО, та показником нейрофункціонального віку в контрольній групі та у людей з ПКП, було продемонстровано, що в групі людей з наявним когнітивним дефіцитом, було відмічене збільшення сили кореляційного зв'язку між ними ($r=0,29$ та $r=0,45$ відповідно). Проведений автором нейрофізіологічний порівняльний аналіз особливостей параметрів когнітивних викликаних потенціалів Р300 дозволив встановити чіткі параметри, що дозволяють значно покращити диференціацію рівня когнітивного дефіциту у людей похилого віку у межах когнітивного континууму та виділяти людей з наявним синдромом помірних когнітивних порушень.

Розділ 5 здобувач присвятив результатам, які були отримані при дослідженні емоційно-когнітивної стимуляції. Розділ містить два підрозділи: перший описує результати при використанні фармакологічного підходу з використанням

ноотропного засобу Ентроп (фенотропіл). Другій підрозділ п'ятого розділу містить у собі результати авторської методики нефармакологічної емоційно-когнітивної стимуляції, що була розроблена автором у ході дослідження.

Вибір представника піролодонового ряду ноотропів (фенотропілу) у якості агенту, що впливає, як на когнітивну, так і на емоційну сферу є досить переконливим як з фармакологічної, так і з клінічної точки зору. До переваг оцінки ефективності впливу фармакологічної ЕКС слід віднести плацебо контролюваний дизайн дослідження та обрані автором методи дослідження. Так, після курсового (90 днів у дозі 200 мг на добу) прийому фенотропілу був продемонстрований його позитивний вплив на показники когнітивних функцій, нейрофізіологічного віку ЦНС та емоційної сфери у людей з синдромом ПКП. Використання фенотропілу (Ентроп) призводило до певного покращення функціонального стану ЦНС (параметр біологічного віку в основній групі знизився на 2,4 роки, а показник загального балу тесту МТМО/MMSE збільшився на 2 бали). Позитивні зміни загального рівня когнітивного функціонування відбувались завдяки позитивним змінам що відмічались у покращенні функціонування короткотривалої пам'яті (тест запам'ятовування 5 слів), покращення роботі системи виконавчих функцій (тест лобної дисфункції). Разом із тим, позитивний вплив фармакологічної ЕКС був відмічений і у емоціональній сфері, що відображалось у зменшенні рівня показників тесту Спілбергера, що оцінює ситуативну та базову тривожність, а також зниженні рівня депресивних симптомів (зміна показника тесту геріатричної шкали депресії з 14.83 ± 6.51 до 11.39 ± 5.35 балів). Слід відмітити, що відмічені позитивно зміни відбувались на фоні відсутності достовірних змін у контрольній групі з плацебо. В групі плацебо зміни які були відмічені, як правило, не досягали статистично вірогідної різниці.

Підрозділ 5.2 присвячений висвітленню ефектів нефармакологічної ЕКС отриманих застосуванні у людей похилого віку з ПКП на протязі 30 днів у 90 хвилинних тренувальних сесіях. Слід відзначити, розроблений та використаний автором метод виявився досить ефективним відносно покращення функціональних можливостей ЦНС у людей з ПКП. Так, після стимуляції, в групі з

нефармакологічною ЕКС показник тесту МТМО збільшився на 2,6 бали а показник нейрофункціонального віку ЦНС знизвався на 7 років, перевищивши таким чином результати, які були отримані при застосуванні фармакологічної ЕКС за допомогою ноотропного засобу. Під впливом нефармакологічної ЕКС достовірні позитивні зміни продемонстровані у тестах на увагу (проста та ускладнена реакція вибору), асоціативна пам'ять (тест на запам'ятовування облич'я та імен, тест на часову послідовність подій) увагу, увагу з інтерференцією, в тестах оцінки короткотривалої пам'яті різних модальностей.

Розділ 6 дисертації присвячений експериментальній частині роботи у якій автор досліджував ефекти і механізми емоційно-когнітивної стимуляції і включає в себе підрозділи, що висвітлюють вплив метода на стан пізнавальних функцій та емоційний реакцій тварин.

Для дослідження механізмів ЕКС автором було сформовано три експериментальні групи тварин: група контроля, група з когнітивною стимуляцією (когнітивні тренування у водних лабіринтах) та група з емоційно-когнітивною стимуляцією (введення стимулятора емоційної сфери з наступними когнітивними тренуваннями у водних лабіrintах).

Оцінка впливу ЕКС на когнітивні функції експериментальних тварин була досліджена з використанням моделей водних лабіринтів (Morica та радіального водного лабіринту). Лабіrint Morica дозволив оцінити такі параметри когнітивного функціонування, як динаміка вироблення навички знаходження скритої платформи та ефективність відстроченого згадування місцезнаходження платформи. Ці параметри відображують ефективність роботи короткотривалої пам'яті, відстроченого згадування та просторової пам'яті. Так було показано, що група з ЕКС у тесті оцінки динаміки формування навички по знаходженню скритої у лабіrintі платформи продемонструвала найкращий результат по швидкості її знаходження. Час, за який платформу знаходили тварини з групи контроля становив біля 55 секунд, тоді, як група з когнітивними тренуваннями в середньому знаходила платформу за 20 секунд, а час який був потрібний для знаходження платформи

достовірно менший показник вертикальних стійок у хрестоподібному припіднятому лабіrintі, порівняно із контролем та групою з КС.

Досліджуючи поведінку тварин у тесті вимушеної плавання було також продемонстровано, що тварини з емоційно-когнітивною стимуляцією демонстрували чіткий антидепресивний патерн поведінки, що відповідав найменшому показнику загального часу знерухомлення ($58,0 \pm 8$ с) під час проведення тесту, порівняно із контрольною групою ($198,0 \pm 15$ с) та групою з когнітивними тренуваннями ($148,0 \pm 9$ с).

У прикінцевому розділі, присвяченому аналізу та узагальненню отриманих результатів, здобувач наводить підсумкову оцінку виконаної роботи. Автор розставляє логічні акценти на найбільш важливих аспектах проблеми, що вивчались у роботі, ще раз зупиняється на актуальності теми дисертації, наводить принципові фрагменти аналізу власних досліджень, звертає увагу на значення отриманих важливих наукових результатів. Ця заключна частина засвідчує високий практичний та теоретичний рівень дисертації, демонструє професійну зрілість та наукову кваліфікацію.

Висновки у кількості 8 є обґрунтовані, цілком випливають із змісту роботи та поставленої мети та завдань дослідження. Науково сформульовані практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в широкій клінічній практиці, логічно завершують викладення дисертації.

Таким чином, визначена в дисертаційній роботі мета досягнута, а поставлені завдання вирішенні. Зміст автoreферату висвітлює основні напрямки дослідження та повністю відображує основні положення дисертації та результати дисертаційної роботи.

В плані дискусії, хочу поставити до дисертанта декілька запитань:

1. Як Ви можете пояснити з фізіологічної точки зору внесок емоційної стимуляції в поліпшення когнітивних функцій?

2. Чи враховували Ви наявність порушень сну при включені хворих в дослідження? Як на Вашу думку впливає якість сну на когнітивний резерв? Якщо впливає, то за якими механізмами?
3. Чи не помітили Ви підвищення тривоги на тлі прийому ентропу?
4. Чи вважаєте Ви за доцільне поєднувати ТМС та методику когнітивної реабілітації, запропоновану Вами?
5. Які методи доцільно використовувати для оцінки когнітивного резерву?

Висновок.

Дисертаційна робота Віктора Олександровича Холіна на тему: «**Вплив емоційно-когнітивної стимуляції на функціональний стан центральної нервової системи при старінні**» є актуальною завершеною науковою працею, що вирішує важливу науково-практичну проблему – підвищення ефективності впливу на функціональний стан ЦНС у осіб похилого віку з помірними когнітивними порушеннями шляхом поєднаної емоційно-когнітивної стимуляції.

Таким чином, за методичним рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю й обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, повнотою викладу отриманих даних в опублікованих роботах, дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 та відповідає спеціальності «нормальна фізіологія – 14.03.03», а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук.

доктор медичних наук,

професор кафедри неврології №1

**Національної медичної академії післядипломної
освіти ім. П. Л. Шуника МОЗ України**

