

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу *Гончарової Катерини Олександрівни* «Вплив екзокринної панкреатичної недостатності та її корекції на стан нейронів CA1 зони гіпокампа»,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук зі спеціальності
03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

Актуальність теми. Дисертаційна робота *Гончарової Катерини Олександрівни* є оригінальним дослідженням вкрай важливої проблеми, яка пов'язана із з'ясуванням того, наскільки і як екзокринна недостатність підшлункової залози здатна змінювати тонку структуру гіпокампу та впливати на когнітивні функції. Найперше слід підкреслити фундаментальну основу цієї роботи, оскільки вона є одним із доказів сучасного наукового переосмислення домінуючих традиційних уявлень про слабку залежність психічної і тілесної діяльності. Поведінкові, гістологічні, імуногістохімічні, електронікроскопічні та біохімічні дослідження, які стали основою рецензованої роботи, незаперечно доводять, що екзокринна панкреатична недостатність різної етіології та генезу здатна суттєво змінювати тонку структуру однієї із центральних структур мозку - гіпокампу. Іншими словами, в роботі чітко доведено, що діяльність шлунково-кишкового тракту здатна змінювати структуру і функції мозку. Важливо наголосити і на тому, що в роботі такі впливи досліджено в різні періоди онтогенезу, що є доказом системності даної роботи. Крім того, дисертаційне дослідження Гончарової К.О. має і надзвичайно важливе прикладне значення, адже в цій роботі детально розглянуто і досліджено нейропротекторний і нормалізуючий вплив імуноглобулінів молозива на розвиток мозку новонароджених поросят, а крім того детально розглянуто можливість замісної терапії екзокринної недостатності підшлункової залози із використанням ферментів мікробіального походження, які виконують ті ж функції, що і ферменти підшлункової залози.

Виходячи з всього викладеного вище, вважаю, що рецензована робота є

актуальною, як з точки практичного застосування її результатів, так і вирішуваних в ній фундаментальних питань.

Новизна дослідження і отриманих результатів. Автором встановлено достатню кількість принципово нових фактів, важливих для розвитку сучасних уявлень про нейрофізіологічні механізми впливу імуноглобулінів молозива та екзокринної недостатності підшлункової залози на морфо-функціональний стан CA1 зони гіпокампа. Вперше показано, що у новонароджених поросят молозиво, а також ізольовані імуноглобуліни суттєво впливають на міграцію нейронів, рівень молекул клітинної адгезії та мікрогліогенез у гіпокампі. Вперше показано, що екзокринна недостатність підшлункової залози як у свиней, так і монгольських піщанок здатна призводити до зменшення кількості нейронів в CA1 зоні гіпокампа, що супроводжується характерними змінами поведінки, які свідчать про зниження у таких тварин дослідницької активності на фоні розвитку стрес подібних станів. Вперше продемонстровано, що в умовах експериментальної екзокринної панкреатичної недостатності ферменти мікробіального походження, здатні справляти нейропротекторний вплив на нейрони CA1 зони гіпокампа.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Дані дослідження дозволяють розширити теоретичні уявлення про вплив екзокринної недостатності підшлункової залози на морфо-функціональний стан мозку та показують надзвичайно важливу роль імуноглобулінів молозива в нормалізації процесів нейрогенезу у ранній постнатальний період. Результати досліджень автора свідчать не тільки про теоретичну новизну роботи, а і про органічне поєднання цих фундаментальних розробок з перспективою їх подальшого використання в практиці. Вони можуть служити об'єктивним підґрунтям для розробки нових методичних підходів до боротьби з наслідками екзокринної недостатності підшлункової залози. Отримані в роботі дані можуть стати основою розробки нових клінічних засобів та технологій в боротьбі з панкреатитами різної етіології та розробки нових технологій вигодовування новонароджених.

Отримані в даній роботі відомості про вплив молозива та екзокринної недостатності підшлункової залози на мозок заслуговують на використання

при читанні загальних та спеціальних курсів для студентів кафедр нормальної і патологічної фізіології медичних університетів, кафедр фізіології людини і тварин класичних університетів та кафедр фізіології ветеринарних факультетів.

Ступінь обґрунтованості і достовірність наукових положень і висновків, які сформульовані в дисертації.

Результати рецензованої роботи отримані при дослідженні обґрунтовано достатньої кількості тварин. В роботі досліджувалися як поросята, так і монгольські піщанки різного віку. Робота виконана на найвищому методичному рівні з використанням найсучасніших методів від хірургічних втручань для моделювання екзокринної недостатності підшлункової залози та поведінкових методів до методів імуногістохімії та електронномікроскопічних.

Конкретні завдання роботи логічно вписуються в загальну мету, а використані методи цілком адекватні вирішуваним завданням.

Усі проведені дослідження містять у собі необхідний і валідний контроль, що не залишає сумніву у високій достовірності отриманих результатів. Висновки дисертанта базуються на великому експериментальному матеріалі. Достовірність висновків підтверджується аргументованим аналізом результатів та статистичними методами і не викликає жодних сумнівів.

Повнота викладу наукових положень і рекомендацій, сформульованих в дисертації, в опублікованих роботах. Результати досліджень дисертації опубліковано в 7 статтях, 6 з яких у провідних зарубіжних журналах та у 13-ти тезах матеріалів конференцій.

Особистий внесок пошукувача є цілком достатнім.

Відповідність дисертації вимогам ДАК МОН України. Дисертаційна робота Гончарової К.О. побудована згідно вимог ДАК МОН України і включає в себе всі відповідні розділи.

Дисертаційна робота викладена на 144 сторінках, складається з вступу, чотирьох розділів: огляду літератури, опису матеріалів і методів

дослідження, результатів дослідження, обговорення результатів дослідження, висновків і списку з 237 джерел літератури. Дисертація ілюстрована 77 рисунками та 7 таблицями, 4 таблиці винесено в додатки.

У вступі автор поряд із висвітленням сучасного стану та актуальності вирішуваних питань чітко визначає мету та конкретні завдання своєї роботи.

Літературний огляд включає в себе глибокий аналіз експериментальних даних, які зачіпають вирішувані в дисертаційній роботі питання. Написаний логічно і послідовно, він свідчить про здатність автора до критичного осмислення і теоретичного узагальнення різномірних даних. Загалом представлений в дисертації літературний огляд, однозначно переконує в необхідності і важливості досліджень даної роботи.

Розділ власних досліджень починається з характеристики та висвітлення методичних прийомів дослідження, їх інформаційного та матеріального забезпечення. Доцільність в застосуванні запропонованих методик та підходів не викликає ніякого сумніву. Представлений тут матеріал свідчить про вільне володіння здобувачем дуже широкого кола методичних підходів і прийомів експериментальних досліджень та статистичної обробки результатів.

Результати досліджень, представлені в третьому розділі, який включає в себе 3 підрозділи, викладені чітко і послідовно та проілюстровані високоінформативними рисунками і таблицями. Статистична достовірність результатів досліджень підтверджена великою кількістю фактичного матеріалу та адекватними методами статистичного аналізу даних.

В першому підрозділі третього розділу автором представлені дані щодо вивчення впливу молозива та його окремих компонентів на розвиток CA1 зони гіпокампа у новонароджених свиней впродовж перших трьох днів постнатального розвитку.

Основним результатом цих досліджень було виявлення того, що поросята, які вигодовувалися молозивом, мали високий вміст імуноглобулінів в плазмі крові, а відсутність молозива у харчуванні поросят, які вигодовувалися на базовій дієті, призводить до суттєвої затримки розвитку у них гіпокампу, доказом чого є порушення нормального нейрогенезу та мікрогліогенезу в зоні CA1 гіпокампа.

У другому підрозділі третього розділу представлено дані щодо можливості усунення негативних наслідків екзокринної недостатності підшлункової залози ферментами мікробіального походження. Було виявлено, що в гіпокампі свиней після експериментального моделювання екзокринної панкреатичної недостатності різко зменшується кількість нейронів та специфічних білків нейро- та гліогенезу. Застосування замісної терапії здатне було усунути виявлені порушення. Важливим спостереженням цього підрозділу є те, що у свиней із експериментальною панкреатичною недостатністю зростала добова рухова активність, що може вказувати на розвиток у таких тварин певного стану напруження (стресу), наслідком чого і є дегенеративні зміни в гіпокампі.

У третьому підрозділі третього розділу наведено результати досліджень впливу процесів старіння на функціональний стан підшлункової залози, процеси нейрогенезу в гіпокампі і дослідницьку активність монгольських піщанок за умов довготривалого застосування ферментів мікробіального походження. Проведені дослідження дозволили виявити закономірні зміни нейрогенезу в гіпокампі в різні вікові періоди та показати, що довготривале застосування ферментних препаратів гальмує вікові зміни в гіпокампі та здатне покращувати когнітивну діяльність. Переконливі ультраструктурні дослідження цілком можуть бути підґрунтям для заключення про те, що ферменти мікробіального походження мають високий терапевтичний потенціал для усунення когнітивних порушень, пов'язаних із старістю.

В четвертому розділі автор обговорює отримані результати досліджень і підводить підсумки до всієї роботи.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. При розгляді роботи виникла необхідність зробити ряд зауважень і побажань.

1. В роботі досліджувалися структурно-функціональні зміни гіпокампу як центральної структури, яка відповідає за процеси переходу короткотривалої пам'яті у довготривалу, тому, на мою думку, в роботі бажано було б додатково як поведінковий тест, особливо при дослідженні

піщанок, використати чорно-білу камеру, яка дозволяє безпосередньо оцінювати стан як короткотривалої, так і довготривалої пам'яті, що могло б справді служити критерієм функціонального стану цієї структури.

2. При обговоренні вкрай цікавих і важливих даних про вплив моделювання експериментальної екзокринної недостатності на поведінку свиней автор однозначно стверджує (висновок 3), що підвищення добової рухової активності може служити діагностичним критерієм зменшення кількості нейронів в зоні СА1 гіпокампа, що, найімовірніше, є деяким перебільшенням, оскільки зміни добової рухової активності тварин залежать від значної кількості факторів, які автор не враховувала у своїй роботі.
3. Вкрай цікавими є дані автора про вплив імуноглобулінів молозива на розвиток мозку свиней, однак в рамках загальної дискусії хотілося б почути думку автора стосовно того, чому саме у свиней плацента не пропускає імуноглобуліни матері і більш того, як імуноглобуліни молозива чи просто додані до їжі, потрапивши в кров діють на нейрони і глію гіпокампу, зважаючи на наявність гематенцефалічного бар'єру.

До зауважень слід додати і те, що в роботі зустрічаються деякі стилістичні помилки та невдалі вирази. Однак ці зауваження суттєво не впливають на основні положення дисертаційної роботи.

Зважаючи на все вищесказане та виходячи з того, що дисертаційна робота є завершеною, самостійно виконаною науково-дослідною роботою, в якій проведено вирішення надзвичайно важливих конкретних експериментально-теоретичних завдань, направлених на з'ясування характеру та закономірностей структурно-функціональних змін СА1 зони гіпокампа і поведінки за умов екзокринної недостатності підшлункової залози без та при використанні ферментзамісної терапії, можна зробити висновок, що по своїй актуальності, високому методичному рівню, об'єму проведених досліджень, новизні отриманих результатів, логічності і обґрунтованості висновків представлена на захист дисертаційна робота Гончарової К.О. «Вплив екзокринної панкреатичної недостатності та її корекції на стан нейронів СА1 зони гіпокампа» цілком відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання

старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №423 від 7 березня 2007 р., зокрема п. 13 та п. 14, із змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України №1197 від 11.11.2009, №955 від 12.09.2011 та №1164 від 19.12.2012, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фізіології людини і тварин
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
докт.біол.наук, професор



Макарчук М.Ю.

Підпис проф. Макарчука М.Ю. засвідчую:

Директор
ННЦ «Інститут біології»
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
докт.біол.наук, професор



Остапченко Л.І.