ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Чуба Олега Володимировича «Вплив кріоконсервованих експлантів плаценти на дисциркуляторну енцефалопатію в постменопаузі (експериментальне дослідження)» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, представлену до захисту на засідання спеціалізованої вченої ради Д 64.242.01 Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України за фахом 14.01.35 – «кріомедицина»

Поширеність цереброваскулярних захворювань та їх роль як однієї з провідних причин смертності і та інвалідності обумовлює високу медико-соціальну значимість і актуальність даної проблеми. Значна доля в структурі цих захворювань займає дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ), особливо у пацієнтів старшої вікової групи, до якої відносяться жінки у клімактеричному періоді, що обумовлює практичну значимість даної проблеми та робить актуальним дослідження, спрямовані на пошук ефективних методів їх профілактики та лікування. Дисциркуляторна енцефалопатія супроводжується порушенням гормонального гомеостазу та роботи систем нейромедіаторів, дизбалансом метаболічних процесів, при яких розвиваються процеси дезадаптації в нейроендокринній та інших системах організму жінки, що обумовлює необхідність пошуку засобів із комплексним та фізіологічним впливом на процеси обміну на всіх рівнях організму, що старіє. Таким критеріям відповідає клітинно-тканинна терапія із застосуванням біологічних об'єктів плацентарного походження, для яких показаний широкий спектр позитивного впливу на молекулярному, клітинному, тканинному та організменному рівнях. Тому дисертаційна робота Чуба О.В., в якій досліджувалися показники нейротрофічної та нейропротекторної біологічної активності кріоконсервованих експлантів плаценти (КЕП); фізичний стан, нейрофізіологічні та морфологічні

показники ЦНС самиць мишей з моделлю ДЕ в постменопаузі та їх динаміка на тлі імплантації КЕП, є актуальною та нагальною.

Робота виконана в рамках відомчої науково-дослідної теми Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України «Дослідження геропротекторної та геротерапевтичної дії кріоконсервованих плацентарних біооб'єктів» (шифр 2.2.6.89, № держреєстрації 0114U001319), договорів № 2Н /11-14, № 2Н /11-15 та № 2Н /11-16 на виконання робіт зі збереження та забезпечення належного функціонування низькотемпературного банку, як наукового об'єкта, що становить національне надбання Держави, українсько-словацького наукового проекту «Нейропротективний потенціал кріоконсервованих плацентарних МСК, екстракту, сироватки плацентарної крові при ушкодженнях спинного мозку».

Побудова дисертаційної роботи є традиційною, вона включає всі необхідні складові частини, викладена на 184 сторінках друкарського тексту (з яких 146 сторінок основної частини), складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та 2 додатків. Робота ілюстрована 7 таблицями та 29 рисунками (41 мікрофотографія). Список використаної літератури налічує 312 найменувань, у тому числі 148 – кирилицею та 164 – латиницею.

У вступі чітко сформульовані мета та завдання дослідження, обґрунтовані актуальність теми дисертаційного дослідження, його наукова новизна та практична цінність отриманих результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що основні результати експериментальних досліджень були отримані вперше, є новими та науково обґрунтованими. Так, вперше виявлено нейропротекторну дію КЕП на культуру нервових клітин головного мозку. Показано, що дія КЕП на тривалість та якість життя старіючих мишей залежить від статі тварин: введення КЕП самицям мишей значуще збільшує виживання у

репродуктивному віці, покращує показники орієнтаційно-дослідницької, зоосоціальної та анксиолітичної поведінки. Вперше виявлено, що тривалість життя, зовнішній вигляд і фізична сила самців після імплантації КЕП покращуються. Вперше визначено позитивні морфологічні зміни в гіпокампі та моторній корі самиць мишей в моделі досліджуваної коморбідної патології під впливом введення КЕП, що проявляється у відновленні цитоархітектоніки, мікроциркуляторного русла, нейронів зовнішньої пластинки моторної кори і зубчастої звивини Амонова рогу гіпокампа.

Практичне значення роботи полягає у тому, що виявлена нейропротекторна дія КЕП на нейроклітин в умовах *in vitro* обґрунтовує використання середовищ, кондиційованих з КЕП, для ефективного відновлення культур нейроклітин в протоколах їх кріоконсервування та низькотемпературного зберігання. Встановлений позитивний вплив імплантації КЕП на фізичні показники, тривалість життя, поведінку, стресостійкість і когнітивно-мнестичні функції мишей в моделі ДЕ в постменопаузі із відновленням у них мікроциркуляції та цитоархітектоніки в гіпокампі та моторній корі доводять перспективність використання КЕП для корекції цереброваскулярних геріатричних змін та вдосконалення методів терапії ДЕ в постменопаузі. Патогенетично обґрунтований та розроблений «Спосіб лікування когнітивних порушень при дисциркуляторній енцефалопатії в постменопаузі» (Патент України № 124910).

В огляді літератури проведений аналіз даних, отриманих протягом останніх років за темою дисертаційної роботи. Автором критично розглянуті надруковані за досліджуваною проблемою дані, а саме сучасні уявлення про етіопатогенез та принципи корекції ДЕ в постменопаузі, принципи та можливості терапії ДЕ в постменопаузі, нейрофізіологічні процеси в постменопаузі та роль біологічно активних речовин в їх регуляції, плацентарні тканино-специфічні біологічно активні речовини та їх використання у тканевій терапії. На основі аналізу значного обсягу наукових праць був зроблений висновок про те, що тканино-специфічні плацентарні

фактори росту та нейротрофічна фактори, а також нейротрансмітери та гормони, присутні у КЕП, мають потужній потенціал нейропротекторної, нейропластичної та нейротрофічної дії, який можна застосовувати у терапії ДЕ на фоні дефіциту естрогенів у постменопаузальному віці.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» представлений опис методів дослідження, які використовувалися при виконанні роботи, а саме: сучасні методи кріобіології і кріомедицини, експериментальної медицини (моделювання ексайтотоксичності, постменопаузи, ДЕ, імплантація КЕП); культуральні (культивування клітин головного мозку експериментальних тварин); дослідження загальних фізичних характеристик експериментальних тварин; нейрофізіологічні: дослідження поведінкових реакцій експериментальних тварин, оцінка міжпівкульної асиметрії, когнітивно-мнестичних функцій експериментальних тварин; гістологічне, морфометричне дослідження тканин головного мозку тварин; статистичний аналіз отриманих даних. Використані методи відповідають завданням роботи.

Власні дослідження складаються з 4 розділів. У першому розділі власних досліджень автор розглядає вплив КЕП на стан нервових клітин в моделі глутамат-індукованої ексайтотоксичності *in vitro*. Встановлено, що есенціальні сполуки КЕП сприяють збільшенню метаболічної активності нервових клітин головного мозку в культурі *in vitro,* мають нейротрофічний і більш виражений нейропротекторний ефект.

У другому розділі автором проведено дослідження впливу імплантації КЕП на виживання, тривалість життя та фізичний стан піддослідних тварин різних вікових груп. Показано, що імплантація КЕП самицям у репродуктивному періоді покращує показник виживання та не впливає на тривалість життя після виснаження резерву яєчників. Показники виживання самців, яким були імплантовані КЕП, достовірно позитивно відрізняються від кривих виживання інтактних самців протягом всього життя. Дослідженням фізичного стану піддослідних тварин обох статей було також

встановлено достовірне поліпшення показників їх загального оцінювального бала, ваги і фізичної сили після імплантації КЕП. Вплив КЕП на тривалість і якість життя мишей автор пов'язує із дією жіночих статевих гормонів у складі експлантів плаценти, а також інших плацентарних чинників.

Третій розділ присвячений дослідженню впливу імплантації КЕП на орієнтаційно-дослідницьку, зоосоціальну, анксіолітичну поведінку та структуру моторної кори півкуль головного мозку та Амонова рогу гіпокампа мишей різних вікових груп. Було встановлено, що КЕП, застосовані у тварин пізнього онтогенезу, чинять геропротекторну дію на ЦНС, позитивно впливають на вікові зміни морфології гіпокампу й моторної кори головного мозку, та на поведінку старіючих самиць мишей, а також на здатність ЦНС тварин до адаптації в умовах стресу.

У 4 розділі власних досліджень показані результати оцінки ефективності застосування КЕП для корекції порушень ЦНС у самиць мишей в моделі ДЕ в постменопаузі. Виявлений позитивний вплив імплантації КЕП на когнітивно-мнестичні функції головного мозку мишей, доведений відновлюючий вплив КЕП на адаптаційні та регуляторні процеси в організмі тварин, та позитивний вплив на орієнтаційно-дослідницьку поведінку тварин в моделі ДЕ після оваріоектомії. Показано, що імплантація КЕП має стимулюючий вплив на ангіо- та нейрогенез у зубчастій звивині Амонова рогу гіпокампа й зовнішній пластинці моторної кори півкуль головного мозку. Позитивний терапевтичний ефект імплантації КЕП автор пов'язує із наявністю у складі КЕП таких речовин, як білкові нейротрансмітери, гормони, цитокіни, чинники росту.

У розділі, присвяченому узагальненню та обговоренню результатів, представлений підсумок результатів власних досліджень, короткий опис основних даних, отриманих при виконанні роботи, їх узагальнення та інтерпретація.

Слід відзначити, що поставленні завдання роботи вирішені у повній мірі, отримані достовірні результати, підтверджені публікаціями. Рівень і кількість

публікацій та апробації матеріалів дисертації на конференціях повністю відповідають вимогам ДАК України. Основні положення дисертації опубліковано у 17 наукових працях, з них 5 статей у фахових наукових виданнях України, 1 стаття в матеріалах міжнародної конференції, 10 тез доповідей на наукових конференціях та 1 патент України на корисну модель, 6 включено до наукометричних баз даних.

Результати досліджень проаналізовані і сформульовані дисертантом в висновках, які відповідають поставленим завданням, є логічними та, разом із висунутими до захисту положеннями, характеризуються науковою новизною та мають теоретичне та практичне значення.

Автореферат дисертації повністю відповідає основному змісту та дає повне уявлення про наукову цінність і практичне значення роботи.

Принципових зауважень при рецензуванні представленої роботи не виникло, проте є питання, на які бажано отримати відповіді дисертанта.

1. Обґрунтуйте вибір експериментальних моделей: дисциркуляторної енцефалопатії шляхом двохсторонньої оклюзії сонних артерій і постменопаузи двохсторонньою оваріоектомією у піддослідних тварин?
2. Які біологічно активні речовини плацентарного походження, в даному дослідженні, – з кріоконсервованих експлантів плаценти, на Вашу думку, є основними чинниками отриманих позитивних ефектів і чи не доцільно було б дослідити динаміку їх вмісту у експериментальних тварин ?
3. Відповідно до паспорту спеціальності „кріомедицина" Ви досліджували саме дію кріоконсервових біооб'єктів – КЕП, які отримували, як свідчать матеріали дисертації, по методу, розробленому в ІПК і К НАН У. Питання відносно характеристик отриманих КЕП – з якої частини плаценти Ви відокремлювали експланти і які показники КЕП підтверджували їх відповідність характеристикам?

4. На чому базується вибір дози КЕП, і як технічно Ви її отримували

Вищевикладені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки роботи. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, сформульованих в роботі Чуба О.В., є достатнім, базується на аналізі літературних джерел за даною проблемою та чітко сформульованих меті та завданнях дослідження, при використанні сучасної методології наукового пошуку, обговоренні отриманих результатів і чіткому формулюванні висновків.

За актуальністю, поставленими завданнями, новизною, практичним значенням і напрямком досліджень робота Чуба Олега Володимировича «Вплив кріоконсервованих експлантів плаценти на дисциркуляторну енцефалопатію в постменопаузі (експериментальне дослідження)» відповідає профілю вченої ради при ІПКіК НАН України та вимогам ДАК України щодо кандидатських дисертацій (п. 11 «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань»), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.35 – «кріомедицина».

Офіційний опонент,
завідувач кафедри офтальмології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України
доктор медичних наук, професор Ю .А. Дьомін

Підпис засвідчую
Вчений секретар