

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувачки кафедри біомедицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, доктора біологічних наук, професора Фалалєєвої Тетяни Михайлівни на дисертаційну роботу Киричека Павла Володимировича на тему: «МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ ТОВСТОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду Національного університету фізичного виховання і спорту України для розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 09 – Біологія за спеціальністю 091 – Біологія

Актуальність теми дисертації.

Досягнення високих результатів у сучасному спорті потребує не лише максимальної реалізації функціональних резервів організму, а й ефективної мобілізації поживних речовин з їжі. Скоротлива діяльність гладеньких м'язів, яка забезпечує резервуарну функцію, перемішування хімусу та його переміщення дистальними відділами шлунково-кишкового тракту, є ключовою для повної реалізації цих резервів. Моторна функція товстої кишки регулюється складною взаємодією нервових і гуморальних чинників. Однак безпека й ефективність екзогенних коректорів цієї функції залишаються недостатньо вивченими. Тому пошук речовин, здатних фізіологічно модулювати скоротливу активність кишок, є актуальним завданням сучасної біологічної науки. Необхідність глибокого вивчення особливостей впливу біологічно активних речовин-коректорів рухової активності товстої кишки, обумовило появу представленої роботи.

Таким чином, нагальне питання пошуку та особливостей впливу потенційних ендо- та екзогенних коректорів рухової активності кишок як одної із запорок підтримання високого рівня спортивної працездатності, являє собою актуальну наукову та практичну проблему не лише для сучасної біологічної науки, а й для сфери спорту вищих досягнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження виконане на кафедрі медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту України, відповідно до Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2016-2020 рр. за темою «Особливості

соматичних, вісцеральних та сенсорних систем у кваліфікованих спортсменів на різних етапах підготовки» (№ державної реєстрації 0116U001632) та Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021-2025 рр. за темою «Вплив ендогенних та екзогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187).

Роль автора полягає встановленні особливостей функціональних і морфологічних змін структур стінки товстої кишки після впливу біологічно активних речовин природного і синтетичного походження.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Автор методологічно правильно сформулював мету та задачі відповідно до сформульованої теми дослідження. Для вирішення задач та досягнення мети використані сучасні методи досліджень. Серед поставлених завдань був аналіз стану досліджуваної проблеми в науковій літературі, узагальнення вітчизняного та світового досвіду, визначення проблемного поля щодо особливостей морфофункціональних змін у гладеньких м'язах кишок за умов впливу біологічно активних речовин. Також вивчалися особливості функціональних змін скоротливої діяльності препаратів стінки товстої кишки під впливом екзогенних біологічно активних чинників, мікро- та ультраструктурні морфологічні зміни в структурі оболонок стінки товстої кишки під впливом екзогенних біологічно активних речовин. Досліджувались особливості впливу обраних екзогенних речовин на ультраструктурні складові кровоносних капілярів стінки товстої кишки та визначався характер морфологічних і функціональних змін перитонеальних мастоцитів на тлі застосування екзогенних біологічно активних речовин.

Комплексне застосування цих методів дозволило вирішити поставлені задачі та отримати достовірні результати. Висновки повною мірою відповідають отриманим результатам, є обґрунтованими та володіють всіма ознаками наукової новизни.

Положення дисертаційної роботи висвітлені в 5 статтях у наукових фахових виданнях України та 2 публікаціях апробаційного характеру.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Усі отримані результати дослідження висвітлені в опублікованих наукових

працях. комплексного дослідження актуальної і науково-значущої проблематики змін морфо-функціональних параметрів складових елементів стінки товстої кишки під впливом екзогенних біологічно активних речовин.

В представленій роботі комплексно та системно з'ясовано вплив флокаліну, форидону, сполуки «С» і суміші флокаліну і форидону на показники скоротливої активності товстої кишки. Також були встановлені характерні прояви змін морфологічних структур товстої кишки під дією означених речовин (стінки товстої кишки, мязової оболонки стінки товстої кишки, кровоносних капілярів стінки товстої кишки, мастоцитів брижі).

Встановлено особливості змін секреторної діяльності тучних клітин поверхневої фасції живота і брижі щурів на дію флокаліну, форидону, їх суміші, а також Е510, кверцетину і кофеїну в умовах *in vivo* та *in vitro*.

Доповнено та узагальнено наукові знання щодо впливу біологічно активних речовин на гладенькі м'язи товстої кишки, поглиблено уявлення про клітинні механізми регуляції моторної функції кишки та підтверджено і розширено наукові знання щодо ефектів хлориду амонію, кверцетину і кофеїну на рухову функцію товстої кишки.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота побудована за стандартною схемою та викладена на 239 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, з розділів результатів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатку. Дисертація ілюстрована 70 рисунками і 7 таблицями. Перелік використаних джерел містить 326 найменувань (35 кирилицею і 291 латиницею).

У вступі обґрунтована актуальність роботи та зазначена необхідність проведення дисертаційного дослідження, зазначені мета та задачі дослідження.

У РОЗДІЛІ 1. «АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ» наведено сучасну літературу про морфофункціональну організацію гладеньких м'язів товстої кишки, види скорочень товстої кишки, особливості регуляції моторної функції товстої кишки, фізіологію мастоцитів та фізіологічну характеристику обраних для дослідження біологічно активних речовин.

У РОЗДІЛІ 2. «МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ» описано дизайн дослідження, використані методи, а саме застосування комплексу наступних методів: аналітичних (аналіз літературних джерел); фізіологічних (міографічний метод дослідження скоротливої функції гладенько-м'язових

клітини кишок); гістологічних (світлова та електронна мікроскопія); статистичних.

За допомогою теоретичного аналізу було встановлено актуальність проблеми, узагальнено наявні наукові відомості і погляди щодо обраної проблематики, тобто, особливостей морфо-функціональної організації стінки товстої кишки і її регуляторних механізмів, фізіологічних особливостей мастоцитів і впливів на означені структури обраних для дослідження біологічно активних речовин. Дослідження скоротливої активності товстої кишки проводили на препаратах, отриманих зі стінки товстої кишки лабораторних щурів, а для мікроскопічного дослідження забирали шматочки сигмоподібної кишки і мязової оболонки сигмоподібної кишки. Для оцінки секреторної активності мастоцитів брижі і поверхневої фасції живота використовували метод морфометричного аналізу.

В роботі використовували методи математичної статистики. Вибірковий метод, параметрична описова статистика, параметричний критерій Стюдента для залежних та незалежних вибірок. Для перевірки гіпотези щодо належності вибірки до нормального закону розподілу використовували критерій Шапіро-Вілка як найефективніший критерій нормальності. Використання цих методів дозволило отримати статистично достовірні результати.

РОЗДІЛ 3. «ДИНАМІКА СКОРОТЛИВОЇ АКТИВНОСТІ СИГМОПОДІБНОЇ КИШКИ ПІД ВПЛИВОМ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН» присвячений графічній реєстрації скоротливої активності препаратів м'язових смужок сигмоподібної кишки лабораторних щурів у вихідному стані.

Всі обрані для дослідження біологічно активні речовини виявляють різноспрямований вплив на скоротливу діяльність препаратів м'язової смужки стінки товстої кишки. Але показано, що їх дія є неоднаковою. Показано, що флокаліну, форидону, суміші означених речовин і сполуці «С» властиві ефекти зниження рухової активності товстої кишки, а хлорид амонію, кверцетин і кофеїн проявили свою здатність до посилення моторики товстої кишки. Максимальний ефект за ступенем прояву і тривалості серед речовин-міорелаксантів встановлено у сполуки «С», мінімальний – у флокаліну. Серед стимуляторів рухової функції товстої кишки максимальна ефективність була притаманна кофеїну, мінімальна і найменш тривала – хлориду амонію. Так, динаміка базальної моторної активності після дії хлориду амонію не відрізнялася статистично вірогідною достовірністю.

У РОЗДІЛІ 4. «ВПЛИВ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА СЕКРЕТОРНУ АКТИВНІСТЬ ТУЧНИХ КЛІТИН» експериментально показано наявність стимулюючого впливу флокаліну, форидону, суміші цих речовин, а

також хлориду амонію, на процеси секреції мастоцитів. Максимальний ефект стимуляції дегрануляції тучних клітин в умовах експерименту був зафіксований при застосуванні суміші флокаліну і форидону. Найменший ефект зареєстровано при застосуванні флокаліну. Ця тенденція була характерною як для препаратів поверхневої фасції живота, так і для брижі; причому зберігалася як для умов *in vivo*, так і *in vitro*.

РОЗДІЛ 5. «МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В СТРУКТУРАХ СТІНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ ПІД ВПЛИВОМ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН». У цьому розділі показано відсутність виражених патологічних ознак, виявлена автором при аналізі мікро- і ультраструктури стінки товстої кишки і ультраструктури кровоносних капілярів і мастоцитів товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону, дозволяє припустити, що цьому комплексу речовин, а також кожній з цих речовин окремо не властиві шкідливі побічні ефекти по відношенню до морфофункціональних процесів у тканинах товстої кишки. При застосуванні окремо флокаліна і форидона, а також їх суміші не виявлено ознак токсичного впливу, показані зміни при застосуванні цих речовин носять реактивний оборотний характер і не призводять до розвитку необоротних явищ.

РОЗДІЛ 6. «АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ» узагальнює отримані автором результати та порівнює їх з наявною науковою літературою за темою дослідження. Проведені дослідження свідчать про потужну стимулюючу дію кофеїну на скоротливу діяльність м'язів стінки товстої кишки, яка підтверджена як на макрорівні (міографія препаратів м'язових смужок), так і на рівні мікроструктури (світлова мікроскопія м'язових шарів стінки товстої кишки). Варто відзначити, що кофеїн здійснює збільшення як амплітуди, так і частоти спонтанних фазних скорочень стінки товстої кишки, що дозволяє підтвердити його роль як активатора рухової діяльності дистальних відділів шлунково-кишкового тракту.

У дисертаційній роботі представлені нові дані щодо особливостей морфофункціональних змін структур стінки товстої кишки на тлі застосування екзогенних біологічно активних речовин. У роботі сформульовано сім висновків, які відповідають поставленим цілям дослідження та розкривають його наукову новину. Висновки повністю відтворюють зміст дисертаційного дослідження й наводяться на достовірному фактичному матеріалі, отриманому автором.

Робота закінчується списком використаної літератури (326 джерела) та додатком (таблиці та акти впровадження).

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Автор дисертації демонструє високий рівень наукового підходу до дослідження, уміння вирішувати поставлені наукові завдання. Об'єктом дослідження були стан м'язової оболонки і структурних компонентів стінки товстої кишки у нормальних умовах та на тлі впливу екзогенних біологічно активних речовин. Автор довів, що всі обрані для дослідження біологічно активні речовини виявляють різноспрямований вплив на скоротливу діяльність препаратів м'язової смужки стінки товстої кишки. Виявлено, що флокаліну, форидону, суміші означених речовин і сполуці «С» властиві ефекти зниження рухової активності товстої кишки. Натомість, хлорид амонію, кверцетин і кофеїн проявили свою здатність до посилення моторики товстої кишки. Максимальний ефект за ступенем прояву і тривалості серед речовин-міорелаксантів встановлено у сполуки «С», мінімальний – у флокаліну. Серед стимуляторів рухової функції товстої кишки максимальна ефективність була притаманна кофеїну, мінімальна і найменш тривала – хлориду амонію.

Тому вважаю, що поставлені наукові завдання автором виконані на високому методологічному рівні, а Павло Володимирович Киричек є самостійним науковцем, що оволодів необхідними компетентностями рівня доктора філософії.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Результати проведеного дослідження забезпечують вирішення важливої наукової проблеми корегування рухової активності товстої кишки за допомогою екзогенних біологічно активних речовин. Узагальнені результати дослідження і підготовлені на їх основі практичні рекомендації планується використовувати у практиці підготовки спортсменів і осіб, які займаються оздоровчою руховою активністю і прагнуть вести здоровий спосіб життя, що буде сприяти підвищенню ефективності тренувального процесу і змагальної діяльності. Також одержані результати можуть мати практичне значення у клінічній практиці, в складі допоміжної терапії порушень моторної функції товстої кишки.

Слід зазначити, що це експериментальні дослідження, які потребують подальших клінічних випробувань для апробації.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати проведених експериментальних досліджень свідчать про те, що всі обрані для дослідження біологічно активні речовини виявляють

різноспрямований вплив на скоротливу діяльність препаратів м'язової смужки стінки товстої кишки. Виявлено, що флокаліну, форидону, суміші означених речовин і сполуці «С» властиві ефекти зниження рухової активності товстої кишки, а хлорид амонію, кверцетин і кофеїн проявили свою здатність до посилення моторики товстої кишки. Також вони вплинули на ультраструктуру і функціональну активність кровоносних капілярів стінки товстої кишки.

На основі отриманих даних доцільним є подальше вивчення профілактичного потенціалу цих речовин для корекції моторики товстої кишки. Однак слід зазначити, що результати отримані в умовах експерименту на тваринній моделі. Для запровадження цих висновків у клінічну практику необхідно провести додаткові доклінічні дослідження та багатоцентрові клінічні випробування з метою підтвердження безпечності, ефективності та оптимального дозування біологічно активних речовин у людини.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Оцінка дисертаційної роботи Киричка Павла Володимировича на тему: «Морфофункціональні особливості гладеньких м'язів товстої кишки за умов впливу екзогенних біологічно активних речовин» в цілому позитивна, але необхідно відзначити деякі зауваження і питання, які виникли в процесі рецензування такої складної та глибокої роботи, проте вони не мають принципового значення для її загальної характеристики.

1. Чим був зумовлений вибір флокаліну, форидону і сполуки «С»? Вони розглядались як препарати терапевтичного спрямування чи сполуки, що можуть потрапляти в організм випадково?

2. Поясніть, будь ласка, чим обумовлене залучення до дослідження двох відомих та вивчених речовин: кверцетину і, особливо кофеїну?

3. В роботі вказується, що в експериментах щодо вивчення впливу форидону та флокаліну на стан мастоцитів *in vivo* вводили в дозах 0,5 мг/кг і 0,2 мг/кг відповідно. А в умовах *in vitro* концентрації обраних речовин були 10^{-5} - 10^{-6} моль/л в перфузаті. Як корелюються такі дози для умов *in vivo* та *in vitro*? Чим були зумовлені такі дози та які часові межі експерименту?

4. У дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки. На деяких графіках та рисунках присутні підписи маленьким шрифтом, який візуально важко сприймається.

Висловлені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації в цілому, а також розроблених автором основних наукових положень, висновків та отриманих результатів проведених досліджень.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Киричека Павла Володимировича на тему: «МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗИВ ТОВСТОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН», яка присвячена вирішенню наукового завдання, що полягає у встановлення морфофункціональних особливостей м'язової оболонки стінки товстої кишки за умов впливу екзогенних біологічно активних речовин, а також встановлення морфофункціональних змін у гладеньких м'язах стінки товстої кишки за умов впливу екзогенних біологічно активних речовин, подана на здобуття ступеня доктора філософії, повністю відповідає вимогам, які висуваються до дисертацій, затвердженим наказом МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» від 12 січня 2017 р. №40 та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зі змінами, внесеними згідно із постановою Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022 р. та постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023 р., а її автор Киричек Павло Володимирович заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Офіційний опонент:
завідувачка кафедри біомедицини
навчально-наукового центру
«Інститут біології та медицини»
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
доктор біологічних наук, професор

Тетяна ФАЛАЛЄЄВА

Підпис ЗА
ВЧЕНИЙ СЕК
КАРАУЛЬНА
23.05



Handwritten signature of Tetiana Falal'seva.