

ВІДГУК

рецензента, завідувача кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Заморського Ігоря Івановича на дисертаційну роботу Сметанюка Олексія Васильовича «Вікові аспекти структурно-функціонального стану великоклітинних ядер гіпоталамуса при стресогенних впливах», подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина», спеціалізацією 14.03.01 – нормальна анатомія

Актуальність теми дисертаційного дослідження зумовлена тим, що гіпоталамус є вищим підкірковим центром інтеграції вегетативних, емоційних та моторних компонентів складних реакцій адаптивної поведінки, основним центром регулювання та підтримки гомеостазу організму. Також доведено, що гіпоталамус відноситься до основних структур, які забезпечують послідовність нейроендокринних змін при стресі і стрес-реактивність організму. До найбільш активних і водночас найбільш вразливих утворень гіпоталамуса при стресі поряд із надперехресними ядрами відносяться пришлуночкове та надзорове ядра, які регулюють водно-сольовий обмін, осмотичний гомеостаз, а також сприймають сигнали від ноцирецепторів, що є підтвердженням їхнього важливого значення у гіпоталамо-гіпофізарній нейросекреторній системі. Потреби сучасної медицини та, зокрема, анатомії спонукають морфологів та клініцистів щодо детального вивчення закономірностей структурно-функціональної організації ланок нейроендокринної системи гіпоталамуса за умов норми та впливів модифікацій фотоперіоду на зміни будови пришлуночкового і надзорового ядер гіпоталамуса, а отримані результати стають науковим підґрунтям для розробки методів профілактики та лікування десинхронозу, пов'язаного з цілодобовим освітленням.

Вивчаючи останні дані наукових джерел світової морфологічної спільноти, можна дійти висновку, що механізми хрононейроендокринної інтеграції у формуванні циркадіанних ритмів, і, зокрема, участь у них нейроендокринних трансдукторів – бічних великоклітинних і присередніх

дрібноклітинних суб'ядер пришлуночкових ядер та великоклітинних нейросекреторних клітин надзорових ядер гіпоталамуса за умов експерименту є недостатньо дослідженими. Водночас, за останні роки у світовій літературі з'явилися декілька ґрунтовних робіт, які вказують на важливу роль пришлуночкових ядер гіпоталамуса у сезонних фотоперіодично-зумовлені змінах в організмі ссавців.

Науковий і практичний інтерес до мелатоніну за останні десятиліття швидко і неухильно почав зростати. В експериментальних та клінічних дослідженнях була встановлена ключова роль мелатоніну в процесах регуляції і адаптації організмів на ендогенному і екзогенному рівнях. Виявилося, що шишкоподібна залоза і мелатонін мають загальнобіологічне значення для життєдіяльності організмів на всіх рівнях еволюційного розвитку. Ендогенна регуляція продукції мелатоніну здійснюється надзоровими (супрахіазматичними) ядрами, а зовнішня корекція – фотоперіодом. Різні відхилення від норми призводять до розвитку десинхронозу. Мелатонін у таких випадках виступає як синхронізатор усіх біологічних ритмів, месенджер і коректор ендогенних відносно екзогенних ритмів навколишнього середовища. Порушення ритму продукції гормону в організмі призводить до розвитку дезадаптації і виникнення десинхронозу. Розвиток десинхронозу вважається першопричиною виникнення будь-якої патології в організмі. Отже, з точки зору життєдіяльності, значення мелатоніну для організмів є справді універсальними.

Виходячи з наведених особливостей дії мелатоніну, його біогенної природи і низької токсичності, можна очікувати на широке застосування його препарату як компонента профілактики і терапії серцево-судинної патології, злоякісних новоутворень, нейродегенеративних хвороб та променевих уражень. Особливе значення мелатонін може мати при лікуванні кардіологічних захворювань з ознаками метеозалежності і метеочутливості, з порушеннями сну і депресивними феноменами. Враховуючи антистресові, протизапальні, ліпідознижувальні й

антиоксидантні властивості, препарат може бути корисним при всіх випадках дисліпідемії і антиоксидантного стресу. Імуномодулювальні і антиоксидантні властивості мелатоніну з успіхом можуть бути використані при патології атеросклеротичного генезу. Обізнаність широкого кола лікарів і науковців з можливостями мелатоніну як лікарського засобу буде сприяти поліпшенню здоров'я пацієнтів з різноманітною патологією та проявами ендогенного і екзогенного функціонального десинхронозу.

Дані щодо доцільності застосування мелатоніну для корекції структурно-функціональних та імуногістохімічних порушень субпопуляцій нейронів пришлуночкового (паравентрикулярного) і надзорового ядер гіпоталамуса старих щурів при світловому стресі є фрагментарними. Всі зазначені вище дані зумовлюють та підтверджують актуальність обраної теми дисертаційного дослідження Сметанюка О. В., визначають її доцільність та вагомість з точки зору як наукового, так і практичного значення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Буковинського державного медичного університету і є складовою комплексної науково-дослідної роботи кафедри медичної біології та генетики на тему: «Морфофункціональне і біохімічне обґрунтування дисфункцій нейросекреторних структур головного мозку й ендокринних залоз та гепаторенальної системи щурів при експериментальній патології, у віковому аспекті та шляхи її корекції». Дисертант виконував фрагмент щодо структурно-функціонального стану великоклітинних ядер гіпоталамуса щурів.

Тема та індивідуальний план наукової роботи затверджений Вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол № 4 від 22.11.2018 р.).

Новизна представлених теоретичних та експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень. Серед найважливіших нових даних, які були отримані автором, зупинюся на таких. Автором вперше виявлені нові, раніше невідомі фотоперіодичні та вікові закономірності морфо-функціональних змін бічних великоклітинних і присередніх дрібноклітинних суб'ядер пришлуночкового ядра та надзорового ядра гіпоталамуса. При цьому вперше встановлені циркадіанні закономірності перебудов морфометричних та денситометричних параметрів нейросекреторних клітин гіпоталамуса при зміні довжини фотоперіоду щурів старого віку. Так, виявлено, що в нічній період доби збільшується площа тіл нейронів пришлуночкових ядер гіпоталамуса, а в світловий період доби зростають їх денситометричні показники з одночасним зростанням концентрації РНК в ядрі, ядерцях та цитоплазмі нервових клітин. Водночас у нейронах надзорних ядрах гіпоталамуса під час інтенсивного освітлення виникають деструктивні порушення, що супроводжується зниженням їх функціональної активності.

Більше того, уперше доведено наявність фото-індукованих порушень циркадіанного ритму функціонування мелатонінових рецепторів у досліджених нейросекреторних клітинах гіпоталамуса, а введення старим щурам екзогенного мелатоніну у дозі 1,0 мг/кг сприяє зростанню резистентності досліджених ультраструктур до інтенсивного освітлення та покращує і нормалізує морфометричні показники компонентів нейронів пришлуночкового і надзорового ядер гіпоталамуса.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Проведені експериментальні дослідження дозволили автору визначити деякі морфофункціональні закономірності фотоперіодичних змін у досліджених нейросекреторних ядрах гіпоталамуса. Ці отримані дані, а також дані щодо корегувальної ефективності застосованого мелатоніну можуть слугувати морфологічним підґрунтям для розробки нових підходів і принципів профілактики та лікування десинхронозу, пов'язаного з

цілодобовим освітленням, а також для встановлення часу та світлових обставин настання смертності у практиці судово-медичних експертів.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в практику наукових досліджень та навчальний процес на кафедрах анатомії та інших кафедрах шести вишів України – Буковинського державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Ступінь обґрунтованості положень і висновків, сформульованих у дисертації, рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Слід зазначити, що експеримент є одним із найважливіших елементів практики і тому виступає як основа формування гіпотез і теорії і разом з тим це – критерій істинності теоретичних знань. Тому теорія є завжди визначальною стороною експерименту. Анатомо-експериментальне дослідження виконано Сметанюком О. В. на достатній кількості матеріалу – на 178 старих нелінійних самцях білих щурів віком 24-30 місяців, масою 320-460 г. І тут виникає логічне питання: Чому дисертант обрав саме самців, а не самок, і саме такого віку? Справа в тому, що вибір статі і віку тварин зумовлений більшою вразливістю нейроендокринної регуляції стрес-реактивності у самців порівняно з самками, в яких адаптаційні системи більш динамічні і мають більшу резервну потужність. При цьому у старих самців легше виявити нейрохімічні, ендокринні та морфологічні зміни, спричинені стресом. У роботі використано комплекс сучасних і високоінформаційних морфологічних методів досліджень як класичних, так і сучасних, а саме: імуногістохімічних, морфометричних, денситометричних, гістологічних, електронномікроскопічних, матема-

тичних і статистичних, що дозволило досягнути поставленої мети та розв'язати шість завдань на сучасному методичному рівні, і, в цілому, дало можливість здобувачу отримати вірогідні результати, дійти обґрунтованих шести висновків. Установлені факти проілюстровані високоінформативними рисунками і таблицями з опрацьованими методами статистичного аналізу цифровими даними, що сукупно є доказовим підтвердженням проведених досліджень, наочно демонструють їх матеріал та отримані наукові дані, підкреслюють високу ступінь обґрунтованості дисертаційних положень, чітко відображають анатомічні перетворення предмету досліджень та формують уяву щодо морфологічних і денситометричних змін бічних великоклітинних і присередніх дрібноклітинних суб'ядер пришлуночкового ядра і надзорового ядра гіпоталамуса щурів за різної тривалості циклу світло-темрява та їхньої корекції мелатоніном. Зазначене вище дає підстави стверджувати про вірогідність отриманих результатів та обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих у дисертаційному дослідженні.

За матеріалами дисертаційної роботи автором опубліковано 19 наукових праць, у тому числі 9 статей у фахових наукових виданнях, з яких одна стаття включена до міжнародної наукометричної бази Scopus, 10 публікації – у матеріалах наукових форумів, у т.ч. дві праці у наукових періодичних виданнях інших держав. Опубліковані наукові праці в достатньому обсязі відображають зміст дисертаційної роботи.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота Сметанюка Олексія Васильовича на тему «Вікові аспекти структурно-функціонального стану великоклітинних ядер гіпоталамуса при стресогенних впливах» побудована в класичному стилі та цілком відповідає діючим вимогам. Робота викладена на 241 сторінці (з яких 167 сторінок основного тексту) і складається із двох анотацій (українською та англійською мовами), списку праць за темою дисертаційного дослідження, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і

методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури, який включає 310 найменувань (116 – кирилицею, 194 – латиницею) та додатків. Дисертаційна робота проілюстрована 51 таблицею та 68 рисунками.

Слід зазначити, що у вступі здобувач, обґрунтувавши актуальність теми, максимально чітко сформулював мету та 6 завдань дослідження, визначив об'єкт та предмет дослідження, аргументовано вказав методи дослідження, показав наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, зазначив свій особистий внесок, описав географію наукових форумів з апробацією результатів виконаної наукової роботи.

У першому розділі «Огляд літератури» автором детально описано проблему хроноритмологічної організації функцій організму в нормі та під дією стресових чинників, а також підкреслено невирішені питання встановлення морфофункціонального субстрату хроноритмологічної системи організму. Як зазначав Генрі Томас Бокль (англійський історик і соціолог): «Істинне знання полягає не в знайомстві з фактами, яке робить людину лише педантом, а у використанні фактів, яке робить її філософом». Цим розділом дисертант продемонстрував, що він є філософом в науці, оскільки на основі аналізу літературних даних наприкінці огляду літератури ним зроблено підсумок, де поставлено низку невирішених, недостатньо з'ясованих і суперечливих питань із обраної теми, з яких випливає проведене дисертаційне дослідження.

Одним із важливих у дисертації є другий розділ внаслідок того, що дає загальне уявлення не тільки про достатність для наукових висновків кількість досліджень, а й про методичний рівень роботи в цілому. Розділ 2 дисертації присвячений характеристиці матеріалу і методів дослідження. У цьому розділі дисертант детально описує експериментальні моделі та методики досліджень. Тварин було розподілено на шість груп: контрольну, яких утримували при стандартному для наукових досліджень світловому

режимі (12 годин світла і 12 годин темряви); режимі постійного освітлення; постійної темряви; тварин зі стандартним освітленням, яким вводили розчинник; тварин зі стандартним освітленням, яким вводили мелатонін; тварин з постійним освітленням, яким вводили мелатонін. Піддослідних тварин виводили з експерименту через 7 діб о другій годині дня і о другій годині ночі, вивчаючи показники морфометричних і денситометричних характеристик нейронів досліджених ядер гіпоталамуса та імуногістохімічно досліджуючи мелатонінові рецептори 1A типу.

У третьому розділі дисертації детально описано гістологічні та морфометричні зміни стану нейронів присередніх дрібноклітинних суб'ядер пришлуночкових ядер гіпоталамуса старих щурів за різної тривалості фотоперіоду та експериментальної терапії, у четвертому розділі наведені дані впливу різної тривалості фотоперіоду на морфо- та денситометричний аналізи нейронів задніх великоклітинних суб'ядер пришлуночкових ядер гіпоталамуса, у п'ятому автор описує зміни морфометричної характеристики нейронів надзорових ядер гіпоталамуса старих щурів за різної тривалості фотоперіоду, впливу стресу та експериментальної терапії, у шостому – результати імуногістохімічного аналізу щільності мелатонінових рецепторів у надзоровому ядрі гіпоталамуса старих щурів за модифікацій тривалості фотоперіоду на фоні застосування мелатоніну. Сьомий розділ дисертації написаний у дискусійному характері, автор уміло порівнює власні результати з результатами інших науковців та є логічним завершенням дисертації. Дисертаційна робота завершується шістьма висновками, які відповідають поставленим завданням. Висновки коректні та повністю розкривають отримані в роботі результати.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення. Загалом, серйозних і принципових недоліків щодо дисертаційної роботи Сметанюка О. В. не виявлено. Разом із загальною позитивною оцінкою

роботи дозвольте зупинитися конкретно на окремих зауваженнях і побажаннях:

1. У розділі «Вступ» бажано скоротити за обсягом обґрунтування теми дисертаційного дослідження.

2. Наприкінці розділів «Огляд літератури» та «Матеріал і методи дослідження» відсутні посилання на висвітлення матеріалів цих розділів в опублікованих працях дисертанта.

3. У Розділі 3 рукопису дисертації для кращого розуміння особливостей структурної організації пришлуночкових ядер гіпоталамуса старих щурів за різної тривалості фотоперіоду та експериментальної терапії доцільно було б зробити позначення структур на рисунках 3.1, 3.2, 3.4, 3.5, 3.11, 3.12, 3.17, 3.18. Це ж стосується й окремих рисунків розділу 4 (рис. 4.1-4.4, 4.9-4.10, 4.15-4.16, а також рисунків розділу 6 (рис. 6.1-6.8), на яких також бажано зробити позначення структур.

4. У дисертації трапляються поодинокі, довільні, не зовсім узгоджені з анатомічною номенклатурою, назви окремих структур, зокрема: паравентрикулярне ядро, супраоптичне ядро, задньолатеральне суб'ядро, супрахіазматичне, медіальне, латеральне тощо. Доречно дотримуватись таких назв вище зазначених структур згідно Міжнародної анатомічної термінології за ред. проф. В.Г. Черкасова (2010): пришлуночкове ядро, надзорове ядро, задньобічне суб'ядро, надперехресне, присереднє, бічне.

5. Не всі скорочення, які трапляються по тексту дисертації, включені до переліку умовних скорочень, наприклад КРФ – кортикотропін-релізінг фактор (або кортиколіберин) (с. 56), РНК тощо.

6. По тексту рукопису дисертації зустрічається повна назва деяких структур, які включені до переліку умовних скорочень.

7. У рукопису дисертації є поодинокі технічні огріхи та невдалі, на мій погляд, стилістичні вирази.

Наведені зауваження не носять принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації та не знижують наукової цінності роботи. Основні наукові положення і висновки дисертаційної роботи автора не підлягають сумніву.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності. При детальному розгляді дисертаційної роботи Сметанюка О. В. порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) та текстових запозичень не виявлено. Усі ідеї та наукові положення, які викладені у дисертаційному дослідженні, належать дисертанту.

Висновок на відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. Робота Сметанюка Олексія Васильовича на тему: «Вікові аспекти структурно-функціонального стану великоклітинних ядер гіпоталамуса при стресогенних впливах» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, яке містить нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що виконують конкретне наукове завдання щодо з'ясування особливостей структурної організації вищого центру координації вегетативних функцій, а саме пришлуночкових і надзорових ядер гіпоталамуса залежно від тривалості фотоперіоду та застосування гормону мелатоніну. За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) робота Сметанюка О. В. відповідає вимогам п. 6 “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р., та актуальним вимогам щодо оформлення дисертацій, затверджених Наказом № 40 Міністерства освіти і

науки України від 12 січня 2017 р. Здобувач Сметанюк Олексій Васильович має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

РЕЦЕНЗЕНТ:

завідувач кафедри фармакології Буковинського
державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

І. І. Заморський

