

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Матешук-Вацеби Лесі Ростиславівни

на дисертацію здобувача ступеня доктора філософії

Сметанюка Олексія Васильовича

«Вікові аспекти структурно-функціонального стану великоклітинних ядер гіпоталамуса при стресогенних впливах», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду Буковинського державного медичного університету ДФ 76.600.035, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Буковинського державного медичного університету №32/Д від 13.05.2022 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 9 від 28 квітня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

### **1. Актуальність обраної теми дисертації**

Проблема вікових змін структури та функцій органів залишається надзвичайно важливою для морфології та сучасної практичної медицини. У науковій літературі трапляється чимало праць, присвячених дослідженню перебудови органів в процесі онтогенезу, адже саме якнайдовше збереження функціональної активності усіх систем організму зумовлює не лише тривалість, але й ступінь якості життя в старості. Кількість набутих вікових патологічних змін відділів головного мозку внаслідок впливу стресогенних чинників невинно зростає як в світі, так і в Україні. Особливо часто в пацієнтів старшого віку трапляються порушення тривалості сну, «внутрішнього годинника», збій циклічних коливань інтенсивності різних біологічних процесів, пов'язаних зі зміною дня і ночі. Результати наукових досліджень морфології підкіркового центру автономної нервової системи – гіпоталамусу – можуть допомогти сформуванню теоретичного підґрунтя для вирішення проблеми профілактики розладів циркадних ритмів, адже саме ядра

гіпоталамуса забезпечують розвиток адаптаційних реакцій на стрес. Дуже багато питань вказаної вище проблеми залишаються відкритими, зокрема в науковій літературі трапляються лише поодинокі відомості щодо впливу фотоперіоду на структурні компоненти гіпоталамуса на рівні світлової та електронної мікроскопії, відсутні дані морфометричного та денситометричного аналізу морфологічного стану ядер гіпоталамуса при стресі, зумовленому постійним освітленням та постійною темрявою. Вивчення механізмів циркадної активності нейронних систем гіпоталамуса є важливим завданням сучасної анатомії, привертає постійний інтерес науковців у всьому світі. Тому дисертація Сметанюка Олексія Васильовича, присвячена встановленню в експерименті вікових особливостей структурно-функціональних змін ядер гіпоталамуса при стресогенних впливах, а також визначенню можливостей корекції виявлених відхилень, є, безперечно, актуальною.

Робота виконана відповідно плану наукових досліджень кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету «Морфо-функціональне 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» № державної реєстрації 0119U101346, а автор був виконавцем фрагменту зазначеної теми.

## **2. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та оцінка наукового рівня публікацій здобувача**

Обґрунтованість та достовірність наукових положень та висновків дисертаційної роботи Сметанюка Олексія Васильовича не викликає сумнівів і визначається використанням у дисертаційній роботі якісно та кількісно репрезентативного матеріалу дослідження (178 нелінійних білих щурів-самців), застосуванням класичних морфологічних методів дослідження (гістологічного та електронномікроскопічного, імуногістохімічного),

морфометричних та денситометричних, методів кореляційного та регресійного аналізу, обробкою результатів досліджень відповідними методами статистичного аналізу та проведенням ґрунтовного узагальнення та аналізу отриманих результатів з використанням достатньої кількості посилань на наукові публікації вітчизняних та закордонних дослідників. Висновки дисертації є логічними, відповідають меті і завданням дослідження, базуються на отриманому дисертантом фактичному матеріалі.

Усі представлені дисертантом результати досліджень є новими. Дисертантом вперше встановлено морфологічні особливості та денситометричні характеристики перебудови нейронних популяцій пришлуночкового ядра гіпоталамуса впродовж доби. На підставі проведеного експерименту отримано нові дані щодо впливу світлового стресу та світлової депривації (постійної темряви) на площу нейронів пришлуночкового ядра гіпоталамуса, їх ядерець та цитоплазми, а також концентрацію в них РНК. Вперше продемонстровано динаміку перебудови надзорового ядра гіпоталамуса на мікро- та ультрамікроскопічному рівнях за умов світлової стимуляції в різні періоди доби, проаналізовано щільність рецепторів мелатоніну у надзоровому ядрі гіпоталамуса в циркадному аспекті, при світловому стресі та введенні мелатоніну. Особливо цінним є з'ясування автором можливості корекції порушення морфологічного стану нейронів пришлуночкового та надзорового ядер гіпоталамуса, викликаних світловим стресом шляхом застосування екзогенного мелатоніну.

Слід відзначити високу унікальність (95%) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі.

Результати досліджень повністю викладені у 19 наукових працях, з них 9 статей у наукових фахових виданнях (у т. ч. 1 стаття в іноземному періодичному виданні, яке індексується у наукометричній базі Scopus), 10 робіт опубліковано у матеріалах наукових форумів (у т. ч. 2 праці у наукових періодичних виданнях інших держав).

Публікації повністю перекривають і вирішують завдання, що були поставлені в дисертаційному дослідженні.

### **3. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

У дисертаційній роботі проведено складну імуногістохімічну методику, застосовано поліклональні антитіла до мелатонінових рецепторів 1A. Дисертантом проведені морфометричні та денситометричні дослідження щодо аналізу нейронів пришлуночкового та надзорового ядер гіпоталамуса і кількісне визначення вмісту в них РНК. Здобувач оволодів гістологічною методикою для вивчення досліджуваних структур на світлооптичному рівні, а також провів аналіз досліджуваних ядер гіпоталамуса щурів на ультраструктурному рівні. Здобувач виконав статистичну обробку отриманих даних. Поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертант оволодів необхідними для рівня доктора філософії компетенціями.

### **4. Новизна представлених теоретичних і практичних результатів дослідження**

Результати, отримані автором в процесі виконання даної роботи, мають важливе теоретичне та практичне значення, оскільки суттєво доповнюють та уточнюють відомості щодо вікової морфології субпопуляцій нейронів пришлуночкового та надзорового ядер гіпоталамуса в різні періоди доби, участі їх у формуванні циркадних ритмів. Отримані автором фундаментальні дані можуть слугувати морфологічним підґрунтям для прогнозування вікових відхилень у функціонуванні гіпоталамуса, розробки нових методів профілактики та лікування десинхронозу, зумовленого цілодобовим освітленням, зокрема обґрунтовано доцільність застосування екзогенного мелатоніну для корекції морфо-функціональних порушень нейроендокринних систем гіпоталамуса при світловому стресі.

Результати досліджень вже впроваджені в лекційні курси та практичні заняття низки морфологічних кафедр медичних університетів України.

## **5. Оцінка наукового рівня дисертації, її завершеності в цілому**

Роботу викладено українською мовою на 241 сторінці (167 сторінок основного тексту). Дисертація складається із анотацій, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Список літератури містить 310 джерел, з них 116 – кирилицею та 194 – латиницею. Роботу ілюстровано 62 високоякісними рисунками і 51 таблицею.

В анотації, відповідно до нових вимог ДАК України, українською та англійською мовами подано найважливіші результати дослідження та підкреслено їхню новизну.

Вступ викладено на 9 сторінках, містить всі складові, рекомендовані ДАК України, а саме: обґрунтування актуальності проблеми дисертації; зазначення зв'язку роботи з науковими програмами, темами; формулювання мети та завдань дослідження; визначення об'єкту, предмету і перелік використаних методів дослідження зі стислою конкретизацією необхідності їх застосування; відображення наукової новизни отриманих результатів та їх практичного значення; зазначення особистого внеску здобувача; перелік наукових форумів, де були апробовані основні положення роботи; надання відомостей щодо публікацій дисертанта за матеріалами дисертації.

Розділ 1 «Біоритмічна організація функцій організму в нормі та під дією стресових чинників (Огляд літератури)» викладено на 28 сторінках, складається з трьох підрозділів. У першому підрозділі автор наводить та аналізує дані наукової літератури стосовно сучасних уявлень про циркадні ритми як провідний чинник регуляції життєдіяльності організмів, підкреслює, що контроль над циркадними ритмами організму здійснює

гіпоталамус. У другому підрозділі автор описує біоритмічні аспекти розвитку стрес-реакції. Третій підрозділ присвячено відомостям щодо метаболізму та механізму дії мелатоніну. Проведений дисертантом аналітичний огляд літератури аргументує актуальність мети та завдань дисертації.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» викладено на 10 сторінках. Вказаний розділ складається з восьми підрозділів. У першому підрозділі представлено характеристику матеріалу дослідження, у другому описано серії експериментальних досліджень, наведено посилання на рішення комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету про відповідність проведених досліджень основним біоетичним нормам відповідно до Директиви Європейського союзу 2010/63/EU про захист тварин, що використовуються в наукових цілях, а також наказам МОЗ України. Третій підрозділ присвячено опису забору матеріалу. У 4-8 підрозділах дисертант ретельно описує методи дослідження: морфометричний, ультрамікроскопічний, денситометричний, імуногістохімічний та статистичний. Усі описані методи досліджень є загальновизнаними, необхідними і достатніми для досягнення мети дисертаційного дослідження.

Результати власних досліджень викладено у чотирьох розділах дисертації, кожний з яких завершується коротким висновком та переліком публікацій дисертанта, в яких представлено матеріали даного розділу.

Розділ 3 «Гістологічна та морфометрична характеристика стану нейронів присередніх дрібноклітинних суб'ядер пришлуночкових ядер гіпоталамуса старих щурів за різної тривалості фотоперіоду та експериментальної терапії» викладено на 34 сторінках, складається з двох підрозділів. Автором встановлено, що активність присереднього дрібноклітинного суб'ядра пришлуночкового ядра характеризується добовою ритмічністю зі зниженням у нічний період доби, що підтверджується зменшенням площі нейронів внаслідок зменшення площі як ядра, так і цитоплазми, а також низькою концентрацією РНК у цитоплазмі, порівняно з денними величинами.

Розділ 4 «Вплив різної тривалості фотоперіоду на морфо- та денситометричний аналізи нейронів задніх великоклітинних суб'ядер прищлуночкового ядра гіпоталамуса старих щурів» викладено на 33 сторінках, розділ містить два підрозділи, підкреслено, що застосування мелатоніну на тлі постійного освітлення нормалізувало порушення циркадного ритму морфо-функціональної активності нейротрансдукторів прищлуночкового ядра гіпоталамуса, спричинене світловим стресом.

Розділ 5 «Морфометрична характеристика нейронів надзорових ядер гіпоталамуса старих щурів за різної тривалості фотоперіоду, впливу стресу та експериментальної терапії» викладено на 39 сторінках. Розділ складається з чотирьох підрозділів, окремо розглядається вплив світлової депривації та стимуляції на морфологічний стан нейронів надзорового ядра гіпоталамуса, можливості корекції порушень їх морфо-функціональної активності, особливості ультраструктурної організації нейросекреторних клітин за умов світлового стресу та при застосуванні мелатоніну. Чітко показано, що постійний світловий режим десинхронізує морфо-функціональну активність нейронів надзорового ядра гіпоталамуса, змінює в них концентрацію РНК. Автор доводить доцільність застосування мелатоніну за умов світлового стресу з метою стимуляції компенсаторно-пристосувальних процесів, відновлення циркадного ритму добової динаміки, нормалізації морфо-функціональної активності нейронів надзорового ядра гіпоталамуса.

Імуногістохімічному аналізу щільності мелатонінових рецепторів у надзоровому ядрі гіпоталамуса старих щурів за модифікацій фотоперіоду та введення мелатоніну присвячено розділ 6. Імуногістохімічне дослідження показало, що за умов світлового стресу порушується циркадний ритм функціонування МТ-рецепторів у нейронах надзорового ядра гіпоталамуса.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» викладено на 17 сторінках. Дисертант ретельно узагальнює результати проведеного дослідження та проводить їх аргументоване обговорення з ґрунтовним аналізом та посиланнями на результати, отриманими іншими дослідниками.

Результати дослідження представлено у 6 висновках, які достатньо обґрунтовані, логічно витікають з мети й завдань дослідження та відображають основний зміст роботи.

Таким чином, дисертація побудована за класичною схемою, містить усі необхідні розділи і в цілому є завершеною науковою працею.

## **6. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Результати дисертаційного дослідження «Вікові аспекти структурно-функціонального стану великоклітинних ядер гіпоталамуса при стресогенних впливах» рекомендуються для використання в науковій та практичній діяльності морфологічних кафедр, кафедр неврології, нейрохірургії та ендокринології.

## **7. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації**

Принципових недоліків і зауважень у змісті та оформленні дисертації немає. Можна вказати на деякі зауваження, які не впливають на загальну позитивну оцінку роботи:

1. Трапляються поодинокі огріхи оформлення, зокрема необхідно уніфікувати написання значень морфометричних показників; друкарські помилки (с. 15, с. 16); русизми («фон» – правильно «тло», «фактор» – краще «чинник», «циркадіанний» – краще «циркадний», «в якості» – краще «як»); невдалі вислови, як наприклад, у назві підрозділу 3.1. «Структурні зміни за різної тривалості фотоперіоду» слід було б вказати «Структурні зміни нейронів гіпоталамуса...»,
2. На окремих рисунках відсутні позначення структур. Принаймні, найголовніші елементи, про які йдеться в текстовій частині дисертації, бажано було б позначити.
3. Вважаю доцільнішим послуговуватися термінами «постійне освітлення» та «постійна темрява», а не говорити про гіпер- та гіпофункцію

шишкоподібної залози, адже епіфіз не був предметом дослідження, в методиках немає опису дослідження функції шишкоподібної залози.

У порядку дискусії прошу відповісти на наступні запитання:

1. Прошу уточнити дані щодо змін ядерно-цитоплазматичного співвідношення нейронів гіпоталамуса впродовж доби.
2. Поясніть, будь ласка, на підставі чого Ви говорите про високий або низький рівень мелатоніну, адже в методиках Ви не описували дослідження вмісту мелатоніну?

#### **8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Вважаю, що дисертаційна робота Сметанюка Олексія Васильовича «Вікові аспекти структурно-функціонального стану великоклітинних ядер гіпоталамуса при стресогенних впливах», є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке містить нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретне наукове питання визначення закономірностей вікової хроноритмічної організації вищого центру координації вегетативних функцій – пришлуночкового та надзорового ядер гіпоталамуса залежно від модифікацій фотоперіоду, що є анатомічною основою для виконання діагностичних та лікувальних прийомів з приводу вікового десинхронозу. Отримані результати досліджень мають вагомое теоретичне значення для анатомії людини та суттєве практичне значення для медицини і в подальшому дозволять більш точно на ранніх етапах діагностувати можливі вікові захворювання та патологічні процеси гіпоталамуса.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота здобувача Сметанюка Олексія Васильовича «Вікові аспекти структурно-функціонального стану великоклітинних ядер гіпоталамуса при стресогенних впливах» за актуальністю, методичним рівнем виконання, використанням сучасних методів дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків, дотриманням принципів академічної доброчесності відповідає

наказу 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», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» за спеціальністю «222 – Медицина».

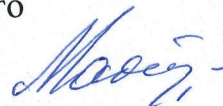
Офіційний опонент:

завідувач кафедри нормальної анатомії

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

доктор медичних наук, професор

 Л. Р. Матешук-Вацеба

Підпис професора Матешук-Вацеби Л. Р. засвідчую

Вчений секретар

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького



 С. П. Ягело