

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету ЖУРАКІВСЬКОЇ Оксани Ярославівни на дисертаційну роботу ЙОСИПЕНКА Владислава Романовича «Онтогенетичні особливості структур переднього гіпоталамуса щурів за модифікації фотоперіоду», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.031 у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Буковинського державного медичного університету №150 від 02.05.2022 на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 9 від 28 квітня 2022 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми дисертації. Актуальним напрямком сучасної науки є вивчення питань і проблем хронобіології і хрономедицини. Функціонування багатьох органів і систем нашого організму здійснюється за допомогою особливої циркадної програми, при цьому основним водієм біоритмів є ядра переднього гіпоталамуса. Нейрони цих ядер, через аферентні та еферентні шляхи з різними частинами лімбічної системи і руховими центрами, контролюють і синхронізують ритми всіх периферійних органів і систем. Окрім нервової регуляції тут ще задіяні і нейрогуморальні зв'язки ядер гіпоталамуса з шишкоподібною та наднирковими залозами через мелатонін і кортикостероїди.

Центр контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention) стверджує що 75% дорослих старших 65 років мають інсонмію, а у кожної 5 дитини (найчастіше у підлітковому віці) діагностують дисомнію. Порушення сну можуть виникати у відповідь на серйозні стресові події, такі як стихійні лиха, насильство або війна. Дисомнія може бути причиною розвитку низки патологічних станів: депресія, астма, ожиріння, інсульт,

метаболический синдром, сахарный диабет, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, деменция, эпилепсия, болезнь Альцгеймера. Такие заболевания как маниакально-депрессивный психоз, а также различные нарушения сна ассоциируются с десинхронозами. Депривация сна приводит к нарушению когнитивных функций, снижению качества работы, нарушению памяти.

Считая, что на вышеуказанное, перспективность и актуальность избранной темы исследования не вызывает сомнений, поскольку восстановление возрастных закономерностей морфофункциональных изменений бокового переднего ядра гипоталамуса за различной продолжительности светового периода позволит объяснить морфогенез десинхронозов и перспективность их коррекции мелатонином.

Связь темы диссертации с государственными или отраслевыми научными программами. Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований Буковинского государственного медицинского университета и является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры медицинской биологии и генетики “Морфофункциональное и биохимическое обоснование дисфункций нейросекреторных структур головного мозга и эндокринных желез та гепаторенальной системы крысы при экспериментальной патологии, в возрастом аспекте та пути их коррекции” (код темы: 0119U101346 – фундаментальная).

Новизна представленных теоретических та/или экспериментальных результатов проведенных исследователем исследований. Автором впервые показано возрастные особенности морфогенеза бокового переднего ядра гипоталамуса крысы за условий стандартного та измененного световых режимов. Востановлены особенности гистоархитектоники бокового переднего ядра гипоталамуса крысы различного возраста за условий стандартного освещения.

Диссертантом впервые за помощью иммунохимических методов исследования показаны возрастные особенности суточных изменений плотности мелатониновых рецепторов 1А та 1В в нейронах бокового переднего ядра гипоталамуса за условий стандартного освещения, световой стимуляции и

депривації, що дозволило автору встановити патоморфогенез десинхронозів пов'язаних із зміною світлового фотоперіоду. Виходячи з отриманих результатів Йосипенком В.Р. патогенетично обґрунтовано і запропоновано проводити лікування десинхронозів, які пов'язані із світловим стресом, екзогенним мелатоніном. Така терапія призводила до відновлення інтенсивності імуногістохімічного забарвлення мелатонінових рецепторів 1A та 1B у нейронах бічного передзорового ядра гіпоталамуса у зрілих та часткового відновлення у старих щурів.

Дисертантом уперше за допомогою гістохімічних методів дослідження показано зміни концентрації білка у нейронах бічного передзорового ядра гіпоталамуса за умови стандартного освітлення, зміненого фотоперіоду та доведено, що з віком інтенсивність окиснювальної модифікації білків зростає, що є одним із патогенетичних механізмів розвитку десинхронозів, дисомній у старечому віці.

Теоретичне значення результатів дослідження. Безсумнівне теоретичне значення дисертаційного дослідження полягає у використанні сучасних інноваційних методів дослідження. Автором уперше за допомогою імуногістохімічних методів визначено кількість та відносну оптичну щільність мелатонінових рецепторів типу 1A та 1B, оптичну густину білка та коефіцієнт R/B у нейронах бічного передзорового ядра гіпоталамуса за умови стандартного режиму освітлення та при його зміні, що дозволило встановити патоморфогенез десинхронозів та патогенетично обґрунтувати доцільність застосування мелатоніну для їхньої корекції. Проведений детальний морфометричний аналіз дозволив здобувачу встановити певні закономірності цитоденситометричних змін нейронів бічного передзорового ядра гіпоталамуса за різної тривалості світлового режиму.

Практичне значення результатів дослідження. Встановлені автором закономірності змін нейронів бічного передзорового ядра гіпоталамуса за

різної тривалості світлового режиму дозволили встановити патоморфогенез вікових десинхронозів. Запропонована Владиславом Романовичем терапія мелатоніном призводила до відновлення інтенсивності імуногістохімічного забарвлення мелатонінових рецепторів 1A та 1B, нормалізації оптичної густини білка та коефіцієнту R/B у нейронах бічного передзорового ядра гіпоталамуса щурів різних вікових груп, що може виступати морфологічним підґрунтям для розробки нових, перспективних напрямків лікування та профілактики десинхронозів, інсомній пов'язаних із зміною фотоперіоду.

Матеріали дисертації можуть бути використані при написанні підручників, навчальних посібників і монографій з анатомії людини, патологічної анатомії, нейроморфології.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в наукову роботу кафедри анатомії людини ім. Т.Г. Туркевича, кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету; кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету; кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри клінічної медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Ступінь обґрунтованості та достовірності отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дослідження виконано на 336 статевозрілих білих щурах-самцях різного віку із використанням комплексу сучасних інформативних та адекватних поставленій меті методів дослідження. Утримання тварин, всі експерименти (моделювання світлової стимуляції і депривації та їх корекції) і

забір матеріалу здійснювалися з дотриманням етичних та законодавчих вимог при виконанні наукових робіт з використанням експериментальних тварин, що підтверджено висновком комісії з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол №3 від 18 листопада 2021 р.).

Кількість тварин, як в цілому так і в кожній серії, була достатньою для того, щоб створити репрезентативні статистичні вибірки кількісних показників, що визначалися. Об'єм фактичного матеріалу власних досліджень достатній для дискусії, обґрунтування наукових положень, гіпотез і рекомендацій науково-практичного використання здобутих результатів.

Мета і завдання, які поставлені для її досягнення, сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках.

Відповідно до мети і завдань роботи визначено дизайн дослідження та структуровано експериментальний матеріал. Матеріали, методи досліджень та статистичної обробки отриманих результатів експерименту, положення дисертації отриманих автором складають підґрунтя вірогідності тверджень і висновків, які не викликають жодних застережень. Усі наукові положення і рекомендації чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Поставлені завдання вирішені в повному обсязі. Дисертант послідовно і логічно виклав отримані результати, підтвердив їх численним ілюстративним матеріалом та статистичними даними, які засвідчують достовірність і значущість проведених досліджень. Вважаю кількість ілюстративного матеріалу достатньою для узагальнення і висновків щодо морфо-функціональної перебудови нейронів бічного передзорового ядра гіпоталамуса за різної тривалості фотоперіоду та їхньої корекції мелатоніном.

Висновки, які робить автор, обґрунтовані і логічно впливають з отриманих результатів, відповідають меті і завданням дослідження. Вони науково обґрунтовані, побудовані за змістом дисертації і достатньо чітко висвітлені в наукових публікаціях Йосипенка В.Р.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Йосипенко В.Р. показав високий рівень наукового підходу до поставлених задач, уміння відокремлювати, планувати та вирішувати наукові задачі. Дисертантом вдало опановано методику проведення біоритмічних експериментів на дослідних тваринах та сучасні і класичні методи досліджень: гістологічні, морфометричні, гістохімічні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні та статистичного аналізу отриманих даних.

Враховуючи вищенаведене вважаю, що поставлені наукові завдання виконані на високому методологічному рівні, а дисертант є самостійним науковцем, що оволодів необхідними для рівня доктора філософії компетентностями.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Здобувач достатньо висвітлив основні положення своєї дисертації у 28 наукових працях, з яких 8 статей (4 – у закордонних виданнях, одне з яких індексується у наукометричній базі Scopus; 4 публікації – у фахових наукових виданнях України категорії «Б»), 18 тез доповідей на всеукраїнських та міжнародних наукових форумах, а також отримано 2 патенти України на корисну модель.

Матеріали дисертації пройшли широку апробацію на 18 наукових форумах, що вказує на достатню публічність і висвітлення результатів наукової роботи.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 222 сторінках принтерного тексту, оформлена згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та включає наступні розділи: анотацію, вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних

джерел, додатки. Слід відзначити значний об'єм ілюстративного матеріалу, наведеного в дисертаційній роботі, а саме – 25 таблиць, 88 рисунків включаючи діаграми, що свідчить про достатню обґрунтованість і достовірність сформульованих у ній наукових положень, висновків і рекомендацій.

В анотаціях, поданих українською й англійською мовами, коротко відзеркалені основні положення дисертаційної роботи.

У вступі чітко сформульовані мета і завдання дослідження, розкриті наукова новизна і практична значущість отриманих результатів. Звертає на себе увагу велика чисельність публікацій автора (28) за темою дисертації та широке впровадження результатів дослідження (8 актів впровадження).

Огляд літератури складається із чотирьох підрозділів та викладений на 28 сторінках принтерного тексту. У першому підрозділі автор звертає увагу на формування циркадних ритмів та описує анатомічні структури, які це забезпечують. Досить цікавими є дані про генетичні та молекулярні основи регуляції добових біоритмів ссавців. У другому підрозділі автор детально описує сучасні нейрогуморальні механізми регуляції циркадних добових ритмів ссавців, в яких основну роль відіграють передні ядра гіпоталамуса, зокрема детально описує бічні передзорові ядра гіпоталамуса. Третій підрозділ присвячений мелатоніну, який є основним фізіологічним регулятором сну і циркадного ритму. Досить цікавими є дані про антиоксидантні і протиракові властивості мелатоніну. У четвертому підрозділі здобувач зупиняється на питаннях виникнення десинхронозів та інсомній. Підсумовує огляд літератури висновок, який дозволив автору аргументовано сформулювати конкретну наукову задачу, що має суттєве значення для анатомії і накреслити способи її розв'язання з урахуванням сучасних методичних підходів.

У другому розділі дисертації викладено методику дослідження. У 2 підрозділах на 9 сторінках автор наводить достатньо детальну характеристику матеріалу і методів морфологічного дослідження.

У 3-6 розділах викладені результати власних досліджень.

У третьому розділі *«Гістологічна характеристика бічного передзорового ядра гіпоталамуса щурів та гістохімічні особливості тигроїдної субстанції його нейронів за різних умов світлового режиму та корекції мелатоніном»* описані вікові особливості цитоденситометричних змін нейронів бічного передзорового ядра гіпоталамуса щурів за різних умов світлового режиму та корекції мелатоніном. Розділ викладений на 11 сторінках, ілюстрований 11 рисунками, 8 таблицями, закінчується узагальнюючим висновком, після якого приведено посилання на 8 публікацій автора, в яких висвітлено матеріал даного розділу.

У четвертому розділі *«Імуногістохімічні особливості бічного передзорового ядра гіпоталамуса щурів за різних умов світлового режиму та корекції мелатоніном»* детально описано добові зміни оптичної густини мелатонінових рецепторів 1A і 1B в бічному передзоровому ядрі гіпоталамуса щурів різних вікових груп за умов фізіологічного та зміненого фотоперіоду. Встановлено, що мелатонінові рецептори 1A є особливо чутливими до світлової стимуляції, а їхнє зменшення з віком зростає. Доведено, що застосування мелатоніну при світловому стресі призводить до зростання оптичної густини досліджуваних рецепторів у щурів різних вікових груп, що вказує на перспективність застосування даного препарату для корекції десинхронозів. Розділ викладений на 32 сторінках, проілюстрований 34 рисунками та 8 таблицями, закінчується узагальнюючим висновком і приведено посилання на 11 публікацій автора, в яких висвітлено матеріал даного розділу.

П'ятий розділ *«Гістохімічні особливості протеїнів нейронів бічного передзорового ядра гіпоталамуса щурів за різних умов світлового режиму та корекції мелатоніном»* викладений на 30 сторінках. У першому підрозділі автор детально описує та ілюструє вікові особливості якісних і кількісних змін білка у нейронах бічного передзорового ядра гіпоталамуса щурів за умов модифікованого світлового режиму та його корекції мелатоніном. Автором вперше доведено, що концентрація білків у нейронах бічного передзорового

ядра гіпоталамуса зрілих щурів є вищою, ніж у старих, що вказує на інтенсивність обміну білків. За умов світлової стимуляції відмічається зростання карбоксильних груп в нейронах, що свідчить про посилені процеси окисної модифікації білків. При цьому навіть уведення екзогенного мелатоніну у старих щурів не призводить до повного відновлення співвідношення карбоксильних і аміногруп білків у нейронах. Розділ проілюстрований 34 рисунками та 8 таблицями, закінчується узагальнюючим висновком і приведено посилання на 3 публікації автора, в яких висвітлено матеріал даного розділу.

Окремий розділ у дисертації присвячено ультраструктурним змінам, що виникають у нейронах бічного передзорового ядра гіпоталамуса старих щурів за різного режиму освітлення та за умов корекції мелатоніном. Слід відзначити високу якість ілюстративного матеріалу. Розділ вдало ілюстрований 8 рисунками. Матеріал зазначеного розділу висвітлено в двох публікаціях автора.

Підсумовує проведені дослідження розділ *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»*, який ґрунтується на співставленні результатів власних досліджень із літературними даними. У цьому розділі здобувач підкреслює новизну і практичну значущість власних даних порівняно з результатами інших дослідників. Автор не лише констатує отримані результати, а й робить свої припущення щодо характеру та механізму змін і уміло співставляє або підтверджує ці трактування положеннями інших дослідників. Текст розділу викладений на 16 сторінках.

На підставі отриманих даних дисертантом сформульовані 6 висновків, що логічно завершують наукову роботу, відповідають меті та завданням дослідження.

Список літератури налічує 242 джерела, складений у відповідності до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017, серед яких 104 – кирилицею та 138 – латиницею.

Результати проведеного дисертаційного дослідження опубліковані в реферованих журналах України та закордону, також були представлені у вигляді доповідей на фахових наукових конференціях та конгресах в Україні та країнах Європи. Публікації повністю перекривають і вирішують завдання, що були поставлені в дисертаційному дослідженні.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових недоліків у роботі мною не виявлено, але є такі зауваження:

1. За ходом рукопису трапляються окремі граматичні і стилістичні помилки (ст. 84, 119, 155).
2. На графіку умовні скорочення слід розшифрувати (рис. 3.11 ст. 84).
3. У назві розділів і підрозділів не слід використовувати аббревіатури (ст. 118).

Проте, ці зауваження не знижують наукової цінності дослідження та його практичної значущості.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні **питання**:

1. Чи має значення для проведення подібних досліджень пора року із значним переважанням «світлового» і «темного» періоду доби, «літній» і «зимовий» час?
2. Чому ультраструктурні дослідження бічного передзорового ядра гіпоталамуса за умов зміненого фотоперіоду Ви проводили тільки у старих щурів, тоді як у меті Вашого дослідження та і по всій дисертаційній роботі Ви досліджуєте 2 вікові групи тварин (зрілі і старі)?
3. У дисертаційній роботі Ви вказуєте на добре розвинений білок-синтезуючий апарат в нейронах бічного передзорового ядра гіпоталамуса, зокрема і на наявність в них нейросекреторних гранул. За даними Ваших досліджень або даних літератури чи виробляють ці нейрони нейросекрет. Якщо так то який і як він впливає на організм?

Дотримання принципів академічної доброчесності. Слід відзначити високу унікальність (86%) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі. Так, при перевірці дисертації на наявність збігів/ідентичності/схожості сервісом перевірки на плагіат Unicheck за результатами відповідного аналізу звіту перевірки роботи на наявність ознак академічного плагіату, встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами, назвами вузів. Виходячи із вищевикладеного, дисертант є ерудованим грамотним науковцем, який в своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Основні результати дисертаційної роботи можуть бути враховані при створенні посібників, монографій та керівництв із анатомії людини, клінічної і патологічної анатомії, гістології, ембріології, нейроморфології, психіатрії, впроваджені в навчальний процес на теоретичних і клінічних кафедрах та використані в науковій роботі профільних лабораторій. Науково обгрунтований автором метод лікування морфологічних змін нейронів бічного передзорового ядра гіпоталамуса за умов зміненого фотоперіоду може бути використаний як теоретичне підґрунтя для розробки нових та удосконалення існуючих схем профілактики і лікування десинхронозів.

Висновок. Дисертаційна робота Йосипенка Владислава Романовича «Онтогенетичні особливості структур переднього гіпоталамуса щурів за модифікації фотоперіоду», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Романа Євгеновича Булика є самостійним, закінченим науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обгрунтовані дані, які мають велике теоретичне та практичне значення для медицини і в сукупності вирішують важливу наукову задачу – встановлення вікових особливостей морфофункціональних змін нейронів бічного передзорового ядра гіпоталамуса за різної тривалості фотоперіоду та введення мелатоніну.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота за актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, використанням адекватних 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» щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

професор кафедри анатомії людини

Івано–Франківського національного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

