

## **Відгук**

завідувача кафедри гістології, цитології та ембріології

Харківського національного медичного університету,

доктора медичних наук, професора

Степаненка Олександра Юрійовича

на дисертаційну роботу Кононова Богдана Сергійовича

«Ремоделювання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження)»,

поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії

в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – Медицина

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

Захворювання нервової системи є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки вони належать сьогодні до найбільш поширених, як у нашій країні, так і в світі в цілому. В останні роки відмічається стабільне зростання неврологічної патології. За прогнозом ВООЗ, в найближчі десятиріччя неврологічні хвороби разом з психічними розладами в структурі захворюваності можуть вийти на перше місце в світі.

На розвиток «хвороб сучасності», в тому числі патології нервової системи впливають такі чинники, як стрес, спосіб життя, нові, невідомі раніше збудники інфекційних захворювань (COVID-19), екологічні фактори та ін. Нажаль, серед чинників – проблеми харчування, що пов'язані, з одного боку, з його незбалансованістю, а з іншого – з використанням при виготовленні продуктів харчування неприродних хімічних речовин – різноманітних харчових добавок, барвників, консервантів, посилювачі смаку ...

Нажалі в Україні ці добавки широко використовуються в продуктах, які ми вживаємо кожного дня. З одного боку, їх короткотривале використання

вважається безпечним, оскільки воно дозволено відповідними регулюючими документами, однак їх безпечність при тривалому, багатократному використанні викликає сумнів, особливо якщо ці хімічні харчові добавки використовуються у комплексі. В дослідженнях, що були проведені раніше, в тому числі науковцями Полтавської школи, доведено шкідливий вплив харчових добавок на органи травної та інших систем організму, однак вплив цих чинників на складові нервової системи (які, як відомо, додатково захищені гематоенцефалічним бар'єром), залишається недостатньо відомим.

За класичними уявленнями, мозочок забезпечує статику і координацію рухів. Однак в останні роки існуючі знання про розподіл функцій у мозку були уточнені і дуже часто – принципово переглянуті; для багатьох ділянок мозку були встановлені функції, раніше їм не властиві. Результати проведених в останні десятиліття досліджень виявили участь мозочка у когнітивних процесах (таких, як навчання, пам'ять), регуляції емоційного стану, у психічних процесах. Морфологічні зміни у мозочку виявлені при хворобі Альцгеймера, розсіяному склерозі та ін. неврологічних захворюваннях; встановлено залучення мозочка у такі психічні захворювання, як аутизм, синдром дефіциту уваги із гіперактивністю, шизофренії, біполярні розлади.

Таким чином, обрана здобувачем тема дослідження є цілком актуальною.

Дисертація є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету за темою «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників» (№ держреєстрації 0118U004457), яка виконується відповідно плану наукових досліджень Полтавського державного медичного університету під керівництвом завідувача кафедри професора С.М. Білаша, а здобувач є співвиконавцем теми.

## **2. Достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, наведених у дисертації**

Експериментальне дослідження проведено на лабораторних тваринах – білих безпорідних щурах. Кожна група (контрольна і 5 експериментальних, відповідно строкам проведення експерименту) складала 14 тварин, що достатньо для отримання вірогідних даних; разом в експеримент залучено 84 тварини. Досліди на тваринах проводили згідно сучасних норм біоетики. Про це йдеться у висновку Комісії з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (витяг з протоколу № 205 від 25.05.22 р.). Необхідні дані містяться й у рукопису дисертації у відповідному розділі.

Анатомічне препарування, взяття матеріалу для морфологічного дослідження, його обробка, виготовлення гістологічних препаратів, їх подальша обробка (забарвлення) і дослідження проведені коректно; усі методики, в тому числі гістологічні, підбрано відповідно завданням дослідження; вони описані достатньо для їх відтворення. Морфометричне дослідження і подальший статистичний аналіз отриманих даних проведені в достатньому обсязі.

Все це свідчить про достовірність отриманих даних і обґрунтованість представлених здобувачем до захисту наукових положень, висновків та рекомендацій.

## **3. Характеристика змісту роботи**

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, розділів, присвячених огляду літератури і опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів, у яких викладені результати власних досліджень, розділу, що містить аналіз та узагальнення отриманих результатів; висновків, списку

проаналізованої літератури (який містить 200 джерел), та додатків, отже побудована за традиційною, класичною схемою.

Анотація (українською та англійською мовами) оформлена згідно з вимогами до її оформлення. До анотації доданий список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та які засвідчують апробацію матеріалів дисертації. В кожній перерахованій науковій праці наведено особистий внесок здобувача. Ця частина займає 18 сторінок друкованого тексту.

*Вступ* містить основні положення дисертаційної роботи, в тому числі обґрунтування вибору теми дослідження, її актуальність, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначено мету та завдання, об'єкт і предмет дослідження, коротко описані застосовані методи, сформульована наукова новизна і практичне значення одержаних результатів, визначені особистий внесок здобувача і апробація результатів дисертації, наведено аналіз публікацій здобувача та структуру рукопису дисертаційної роботи. За обсягом «Вступ» складає 8 сторінок друкованого тексту.

Розділ 1, «Аналітичний огляд літератури», містить огляд літературних джерел. Він висвітлений на 27 сторінках друкованого тексту та поділений на три підрозділи.

У першому підрозділі розглядаються функції мозочка та наведено структуру його патології. Доведено її значення як важливої медико-соціальної проблеми. Другий підрозділ присвячений аналізу структурної організації мозочка в нормі та при дії екзогенних чинників. Автор описує розвиток мозочка, клітинний склад, зв'язки з іншими структурами мозку, кровопостачання. Проаналізовано вплив харчових добавок на розвиток синдрому дефіциту уваги та гіперактивності у дітей. Третій підрозділ присвячений аналізу дії хімічних речовин, перш за все – поширених харчових

добавок – на органи різних систем організму. Автор виявив свою ґрунтовну обізнаність у цьому питанні.

У кінці розділу наведено висновки, які робить автор на підставі аналізу літературних джерел. Вони вплинули на формування мети і завдань дослідження.

Розділ 2, «Матеріали і методи досліджень», містить 5 підрозділів; він викладений на 21 сторінці друкованого тексту. У першому підрозділі наведено загальні дані про структуру експериментального дослідження, його відповідність вимогам біоетики, плану наукових досліджень кафедри. У другому підрозділі детально описана методика проведення експерименту. У третьому підрозділі наведено методику оцінювання адаптивної поведінки тварин. У четвертому підрозділі автор описує спосіб виведення тварин з експерименту, методику виділення мозочку для подальшого морфологічного дослідження. Останній підрозділ присвячений викладенню методик виготовлення препаратів для світлооптичного, електронно-мікроскопічного та імуногістохімічного досліджень, морфометрії та статистичного аналізу.

У розділі 3 наведено будову мозочка у нормі – загальну будову, кровопостачання, організацію сірої та білої речовини. Наведено дані про GFAP-позитивні та NeuN-позитивні клітини в корі мозочка. Розділ складається з 3 підрозділів та викладений на 26 сторінках друкованого тексту.

У Розділах 4 и 5 наведено морфологічні зміни у мозочку в умовах експерименту за умов впливу комплексу харчових добавок протягом різних термінів їх вживання (1, 4, 8, 12 та 16 тижнів). Четвертий розділ містить дані світлооптичних та електронномікроскопічних досліджень, він викладений на 73 сторінках друкованого тексту. П'ятий розділ присвячений імуногістохімічним дослідженням мозочка щурів експериментальних груп, визначенню змін експресії гліального кислого фібрилярного протеїна

(підрозділ 5.1) та змін NeuN-позитивних структур (підрозділ 5.2); 5-й розділ займає 22 сторінки друкованого тексту.

Виявлено значні зміни гемомікроциркуляторного русла у сірій та білій речовині мозочка щурів – зміни діаметру судин, товщини судинної стінки та діаметру її просвіту. Встановлено зміни товщини молекулярного, гангліонарного та зернистого шарів кори мозочка, кількості і щільності розташування її нейронів. Показана реактивна активація астроглії, проліферація астроцитів, зміни імунопозитивності структур, що містять нейральний ядерний антиген.

Отримані дані свідчать, з одного боку, про пошкодження структур мозочка під дією харчових добавок в експерименті, з іншого – про початок формування компенсаторно-приспосувальних реакцій нервової тканини у мозочку та, вірогідно, у ЦНС в цілому.

Розділ 6 присвячений вивченню змін адаптивних реакцій щурів за умов експерименту. Зміни контрольних показників, прямо пропорційні тривалості вживання комплексу хімічних речовин, свідчать про поступове погіршення адаптивних реакцій білих щурів. Розділ викладений на 8 сторінках друкованого тексту.

У розділі «Аналіз та узагальнення матеріалів» міститься аналіз даних, наведених в попередніх розділах роботи. Даний розділ описаний на 11 сторінках.

Обговорення результатів дозволило автору дійти висновків, що дають відповідь на поставлені на початку дослідження завдання. Усього висновків 13; кожному завданню відповідають певні висновки.

#### **4. Наукова новизна одержаних результатів**

За результатами проведеного експериментального дослідження доведено, що вживання комплексу харчових добавок (глутамату та нітриту натрію, та понсо 4R) протягом тривалого часу в допустимих діючими нормативами концентраціях призводить до функціональних розладів ЦНС, що супроводжуються морфологічними змінами, – у нейронах, астроцитах та мікроциркуляторному руслі. Ці зміни мають неоднозначний характер, що відображає динаміку компенсаторно-приспосувальних процесів і адаптивних реакцій. Отримані дані встановлені при морфологічному дослідженні мозочка, але можуть бути екстрапольовані на головний мозок та ЦНС у цілому.

#### **5. Практичне значення одержаних результатів; їх впровадження у навчальний процес і наукову роботу**

Отримані дані щодо шкідливого впливу комплексу харчових добавок на ЦНС в цілому і мозочок окремо при їх відносно тривалому застосовуванні у концентрації, що є вдвічі меншою за допустиму, дозволена Державним стандартом України до використання у харчовій промисловості, свідчить про необхідність розгляду питання про доцільність подальшого використання цього комплексу харчових добавок і, як найменш, перегляду питання про їхні допустимі концентрації.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і наукову роботу у декількох вищих навчальних медичних закладах України на кафедрах *гістології, цитології та ембріології* (у Полтавському державному медичному університеті і Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського); *патологічної анатомії* (у Полтавському державному медичному університеті) та низки кафедр анатомії та топографічної анатомії, а саме: на кафедрах оперативної хірургії та

клінічної анатомії та анатомії людини – у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова; анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії – у Дніпровському державному медичному університеті; анатомії людини; оперативної хірургії та топографічної анатомії – у Запорізькому державному медичному університеті; анатомії людини; клінічної анатомії і оперативної хірургії – у Івано-Франківському національному медичному університеті; нормальної анатомії; оперативної хірургії з топографічною анатомією – у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького; анатомії людини; та кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії – у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського; анатомії людини (імені М.Г. Туркевича) та анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії – у Буковинському державному медичному університеті, кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії – у Одеському національному медичному університеті.

#### **6. Дотримання норм академічної доброчесності**

Дисертаційна робота, що розглядається, виконана з дотриманням норм академічної доброчесності; не виявлено ознак їх порушення, як-то плагіату, фабрикації і фальсифікації даних, та ін. Рукопис написано оригінальним, авторським стилем; вона містить ілюстрації та інші докази того, що дослідження проведено здобувачем самостійно. Текстові запозичення, що зустрічаються у відповідних главах і є складовими огляду літератури, позначені посиленнями на відповідні першоджерела, наведені у списку літератури. Оригінальність тесту, за даними програмної експертизи, складає 82 %.



## **7. Повнота викладення матеріалів роботи в опублікованих за темою дисертації працях**

Основні результати та наукові положення дисертації повністю відображені у 18 наукових працях, з яких:

- 2 статті опубліковані у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus і ще 1 – Web of Science Core Collection;
- 3 статті – у наукових виданнях, які включені (на момент опублікування статі) до переліку наукових фахових видань України;
- 11 тез у збірках матеріалів науково практичних заходів та 1 авторське свідоцтво на твір.

## **8. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації.**

Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, вважаю за необхідне висказати деякі зауваження і звернути увагу на деякі її недоліки:

1. У першому розділі було б доцільно більш детально проаналізувати клітинний склад і міжнейронні зв'язки у корі мозочка.
2. У другому розділі у підрозділі 2.5.3 «морфометрія кровоносних судин мозочка білих щурів» на стор. 68-70 автор перераховує низку стереометричних показників, що розраховуються на підставі морфометричних досліджень (щільність сітки обмінних судин; площу трофічної активності тканини, питомий об'єм судин, питому площу поверхні судин), але в подальших главах в тексті відсутні посилання на ці показники.
3. У підрозділі 2.5.8, «статистичне оцінювання результатів дослідження», автор наводить «важки» формули розрахунку класичних статистичних

показників, як-то стандартного квадратичного відхилення, для розрахунку яких використовується комп'ютерні програми ( у дослідженні – «Excel»).

4. У розділах 3, 4, 5 інформативність окремих діаграм (наприклад, на рис. 4.5, 4.6) була б вище, якщо вісь «у» перетинала б вісь «х» не на позначці «0», а вище, наприклад, як це наведено на рис. 4.4.; на багатьох діаграмах не позначена розмірність осі «у».
5. Список використаних джерел містить підручники (№№ 20 – 22; 35, 36) і навчальні посібники (26);
6. Зустрічаються окремі невдалі вирази (як-то «виявлені нами астроцити» (стор. 91) замість, наприклад, «виявлені нами зміни астроцитів»), друкарські помилки, порушення пунктуації і орфографії.

Зазначені вище зауваження не носять принципового характеру і не впливають на наукову цінність дослідження.

У порядку наукової дискусії хотілося би почути від автора пояснення на такі питання:

1. Чому Ви досліджували дію саме комплексу з трьох харчових добавок, а не поодиночі? Чи усі вони шкідливо впливають на організм, чи є більш / менш шкідливі, або їхня дія посилюється у комплексі? Як Ви створювали цей комплекс і визначили співвідношення компонентів у суміші? Як Ви стандартизували отримання кожною окремою лабораторною твариною цього комплексу?
2. В чому полягає відмінність Вашої роботи від проведених у 2007 році «Саутгемптонських досліджень»?
3. Чому антиген нейронних ядер (NeuN) у нейронах мозочка виявлявся частіше у перикаріоні і відростках нейронів, ніж у їхніх ядрах?

## 9. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Кононова Богдана Сергійовича за темою «Ремоделювання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження) є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому міститься вирішення актуального наукового завдання – визначення морфофункціональних змін у мозочку щурів за умов тривалої дії комплексу харчових добавок. Дисертаційна робота містить наукову новизну та має практичне значення. Проведене дослідження відповідає всім нормам біоетики. Отримані результати відповідають меті та завданням дослідження.

Таким чином, дисертаційна робота, що захищається, за актуальністю обраної теми, проведеним об'ємом дослідження, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, достовірністю результатів і обґрунтованістю висновків, повнотою опублікування матеріалу *відповідає* вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12.01.22 №44 та вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом МОН України від 12.01.17 №40, а її автор, Кононов Богдан Сергійович, *заслуговує на присвоєння* наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальності 222 «Медицина» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

### Офіційний опонент

завідувач кафедри гістології,  
цитології та ембріології  
Харківського національного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор



*Степаненко*

**Олександр СТЕПАНЕНКО**