

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**на дисертацію Авілової Ольги Володимирівни  
«Морфофункціональні особливості тимусу та селезінки  
за умов дії ксенобіотиків (анатомо-експериментальне дослідження)»,  
подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при  
Харківському національному медичному університеті МОЗ України  
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія**

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

Трудове та соціальне середовище, в якому відбувається діяльність людини, характеризується комплексом взаємодіючих чинників. Забезпечення інформованості фахівців про особливості якісно-кількісного впливу на організм як окремих чинників, так і їх комплексу, дає можливість своєчасно аналізувати та усувати причини несприятливої дії (Р.О. Бачинський, 2013). Актуальною медико-соціальною проблемою, передусім для промислових областей України, є забруднення навколишнього середовища різними екоотоксикантами, небезпечними для здоров'я людини, а також накопичення отруйних речовин в ґрунті та воді. Одними з найпоширеніших полютантів («забруднювачів») біосфери, безумовно, є ксенобіотики, зокрема прості поліефіри – тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріолу та пропіленгліколь-1,2, які широко використовуються у різних галузях народного господарства. Останнім часом, імунологічним порушенням, як проявам реакцій на екопатогенні умови, відводиться основна роль у розвитку серцево-судинних, нервово-психічних захворювань, а також дифузних захворювань сполучної тканини.

Відомо, що все населення Землі за швидкістю ацетилювання ксенобіотиків поділяються на «швидких» і «повільних» ацетиляторів, від чого залежить як ефективність дії багатьох лікарських засобів, так й токсичність ксенобіотиків. При цьому є суттєві відмінності у швидкості ацетилювання залежно від національної і расової приналежності людей. Біологічний ефект токсикантів залежить від концентрації їх метаболітів у органах-мішенях, а концентрація, в свою чергу, від активності біотрансформуючих ензимів, зокрема ацетилтрансфераз. Тому все більш багатообіцяючим стає підхід, який враховує індивідуальну схильність кожної людини та визначення біологічних маркерів. І якщо біомаркери ефекту та

впливу знайшли своє відображення в методології оцінки ризику, то роботи з вивчення біомаркерів схильності залишаються поодинокими, а в практиці гігієнічного нормування не застосовуються взагалі.

Зважаючи на вагомість цієї проблеми, одним з пріоритетних завдань сучасної морфології є вивчення впливу ксенобіотиків на структурно-функціональну організацію імунної системи.

Наукова, практична та соціальна значимість обраної теми дисертаційного дослідження також викликана тим, що встановлення механізмів регуляції імуногенезу дозволить переглянути гранично допустимі концентрації різних хімічних сполук і розробити науково обгрунтовані підходи до профілактики і лікування гострих і хронічних інтоксикацій, окремих алергічних, аутоімунних, інфекційних та онкологічних захворювань, які виникають внаслідок дисфункції імунної системи.

Незважаючи на зростаючий інтерес до вивчення морфогенезу органів імунної системи та їх структурної перебудови за умов впливу ксенобіотиків, комплексних анатомо-експериментальних досліджень, присвячених морфо-функціональним особливостям тимусу та селезінки у нормі та під впливом тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріолу та пропіленгліколя-1,2, як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі, немає, що вказує на особливу доцільність та актуальність проведеного О.В. Авіловою дисертаційного дослідження, яке повністю відповідає запитам теоретичної та практичної медицини.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету «Морфологічні особливості органів і систем тіла людини на етапах онтогенезу» (номер державної реєстрації 0114U003388), а Авілова О.В. є виконавцем фрагменту вище зазначеної наукової роботи щодо встановлення особливостей будови тимусу та селезінки в нормі та за умов дії ксенобіотиків в експерименті на лабораторних щурах.

## **3. Наукова новизна одержаних результатів дослідження**

У дисертації уточнено відомості щодо макромікроскопічної будови та морфометричних параметрів тимусу та селезінки у статевозрілих щурів-самців у нормі. На основі проведеного комплексного вивчення

морфофункціональних показників уперше визначено етапність змін у тимусі та селезінці за умов дії тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріолу та пропіленгліколя.

Вперше встановлено динаміку змін маси, об'єму, лінійних розмірів тимусу та селезінки щурів та їх клітинного складу за умов дії тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріолу та пропіленгліколя. Доведено, що зміни структурної організації тимусу та селезінки під впливом вище зазначених простих поліефірів залежать від тривалості експерименту, використаної дози та виду ксенобіотика.

Дисертантом уперше використано методикау обчислення індексів тимусу, селезінки, висотно-поперечного та висотно-поздовжнього за класичними формулами для визначення меж мінливості морфометричних параметрів цих органів у щурів.

#### **4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження**

Результати проведеного анатомо-експериментального дослідження дозволяють розширити існуючі уявлення про особливості структурної організації тимусу та селезінки в нормі, а також їх макромікроскопічні, ультраструктурні та морфометричні зміни за умов дії тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріолу та пропіленгліколя за різної тривалості досліду (7, 15, 30, 45 діб), що є теоретичним підґрунтям для вдосконалення функціональної діагностики захворювань, пов'язаних з порушеннями імунного статусу організму. Визначені морфологічні індекси тимусу та селезінки можуть бути застосовані у клінічній практиці для встановлення відхилень у морфологічних стандартах, як при лікуванні пацієнтів із професійними захворюваннями, так і пацієнтів, які повсякденно контактують з хімічними речовинами.

Під час виконання дисертації розроблено та апробовано два патенти України на корисну модель: «Ножиці для декапітації дрібних лабораторних тварин» та «Подвійні ножиці для одномоментного розтину лабораторних тварин і вирізання частин органів під різним кутом», які значно спрощують проведення біомедичних досліджень на лабораторних тваринах і можуть широко використовуватися в практиці наукових робіт.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу кафедри анатомії людини Одеського національного медичного університету, кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри морфології медичного інституту Сумського державного університету, кафедри оперативної хірургії

з топографічною анатомією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» та кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

## **5. Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків, сформульованих у дисертації, їх достовірність і повнота викладу в опублікованих працях**

Дисертаційна робота Авілової О.В. „Морфофункціональні особливості тимусу та селезінки за умов дії ксенобіотиків (анатомо-експериментальне дослідження)” побудована в класичному стилі та цілком відповідає основним вимогам ДАК України щодо оформлення дисертацій та авторефератів. Робота є самостійним, завершеним дослідженням, яке містить нове вирішення наукового завдання щодо встановлення структурно-функціональних особливостей тимусу та селезінки лабораторних щурів-самців популяції WAG у нормі та за умов дії на організм тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріола та пропіленгліколя-1,2. Робота відповідає шифру спеціальності 14.03.01 – нормальна анатомія. Зміст автореферату Авілової О.В. відповідає основним положенням та структурі дисертаційної роботи.

Дисертацію викладено державною мовою на 265 сторінках машинописного тексту і складається з анотації українською та англійською мовами, переліку умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури і додатків. Бібліографія включає 233 джерела (із них – 116 кирилицею, 117 – латиницею). Робота ілюстрована 125 рисунками, містить 73 таблиці, які повністю відображають об'єм проведених досліджень та містять необхідну наукову інформацію.

У вступі здобувач обґрунтувала актуальність проведеного дослідження, чітко сформулювала мету та 6 завдань дослідження, визначила об'єкт та предмет дослідження, вказала методи дослідження, показала наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, зазначила свій особистий внесок, описала географію наукових форумів з апробацією результатів виконаної наукової роботи.

Розділ 1 “Огляд літератури” висвітлений на 28 сторінках, складається з трьох підрозділів і присвячений сучасним поглядам на структурно-функціональну організацію тимусу та селезінки експериментальних тварин у

нормі та за умов дії ксенобіотиків. Наприкінці кожного з трьох підрозділів огляду літератури зроблено короткий підсумок, що дозволяє отримати кращу уяву про взагалі не досліджені, або суперечливі дані з обраної теми дисертаційного дослідження.

Одним із важливих у дисертації є другий розділ по причині 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 займає 17,5 сторінок тексту, містить 5 рисунків та одну таблицю. Експериментальне дослідження проведено на 160 статевозрілих самцях-щурах лінії WAG, масою 180-220 г. Дизайн дослідження був ретельно продуманим: залежно від ксенобіотика, дози та терміну введення досліджуваних речовин експериментальні тварини були розділені на 16 підгруп (по 8 у кожній). 32 щура склали 4 контрольні групи.

Свого часу академік І.П. Павлов писав: «Наука рухається поштовхами в залежності від успіхів, що робляться методикою. З кожним кроком методики вперед ми ніби піднімаємося сходинкою вище, з якої відкривається нам більш широкий горизонт з невидимими раніше предметами». Через методики здійснюється і вплив на анатомію таких наук, як фізика, математика, хімія. На сьогодні анатомія знайшла нові методи дослідження, проникла в найглибші пласти морфологічної організації людського тіла, збагатилася новими фактами і закономірностями. Історія вивчення Авіловою О.В. структурно-функціональної організації органів імунної системи в нормі та за умов дії ксенобіотиків – це в значній мірі ті методики, які застосовані нею під час виконання анатоמו-експериментального дослідження. Застосовані методи дослідження відповідають поставленій меті і завданням дослідження. Класичні традиційні методи (макроскопічний, звичайне і тонке препарування, органометричний, гістологічний) анатоמו-експериментального дослідження у цій роботі переросли в дослідження на високому сучасному рівні з використанням електронної мікроскопії, імуногістохімічного методу, морфометрії. Отримані результати представлені та підкріплені статистичним аналізом, на основі якого в роботі побудовано таблиці і рисунки-діаграми, які обґрунтовують описані в дисертаційній роботі положення і висновки.

Розділ 3 дисертаційної роботи складається з двох підрозділів і присвячений особливостям макромікроскопічної будови тимусу і селезінки щурів у нормі та під впливом тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріола та пропіленгліколя. Цей розділ займає 69 сторінок, містить 66 рисунків і 43 таблиці, що є ілюстративним підтвердженням достовірності одержаних результатів та значимості проведених досліджень.

Розділ 4 “Порівняльний аналіз впливу тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріола та пропіленгліколя на тимус та селезінку щурів” документовано 7 рисунками та 12 таблицями. Цей розділ займає 19 сторінок рукопису дисертації.

У розділі 5 дисертаційної роботи висвітлено особливості мікро- та ультрамікроскопічної будови тимусу та селезінки щурів у нормі та за умов впливу вищезазначених ксенобіотиків. Розділ побудований з двох підрозділів, які в цілому займають 41 сторінку та загалом містить 13 таблиць та 41 рисунок.

Розділ 6 “Вивчення експресії репаративного ензиму MGMT у тимусі та селезінці щурів під впливом тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріола та пропіленгліколя” викладений на 5 сторінках, ілюстрований 4 рисунками і містить 4 таблиці.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” на 24 сторінках автор узагальнює та аналізує одержані результати, вірно робить акцент на отриманих власних нових оригінальних наукових даних. Цей розділ містить 2 рисунки.

Висновки (7) дисертаційної роботи є достатньо конкретними і науково обґрунтованими, відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Список використаних джерел оформлений, в основному, правильно.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації, обумовлена правильно вибраними методичними підходами до вирішення поставленої мети та завдань, достатнім обсягом експериментального матеріалу, використанням адекватних інформативних морфологічних методів дослідження, достатньою їх кількістю, високим рівнем науково-інформаційного супроводу та відповідною статистичною обробкою кількісних даних.

## **6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

Отримані результати висвітлено в 19 наукових працях, з яких 5 статей у фахових наукових виданнях, 3 закордонні статті у Scopus, 9 публікацій у матеріалах наукових форумів різного рівня. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Основні наукові положення і прикладні результати дисертації повністю викладені в авторефераті. Зміст автореферату Авілової О.В. є ідентичним змісту рукопису дисертації та відповідає вимогам ДАК України щодо

оформлення дисертацій та авторефератів дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Детальний аналіз представленої кандидатської дисертації, її автореферату та опублікованих автором наукових праць за темою дисертації доводить, що всі наукові положення, висновки обґрунтовані, матеріали дисертації повністю висвітлені і не повторюються, вони апробовані на чисельних наукових конференціях.

## **7. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення**

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи Авілової О.В. слід вказати на стилістичні та редакційні огріхи, що вкралися при оформленні дисертації, наприклад *площина* червоної пульпи (замість площа), гістологічний *малюнок* (рисунок), *вага* органів (маса), верхній і *передній* край селезінки (верхній і нижній краї) та ін.

Принципових недоліків щодо структури, змісту, новизни наукових положень, висновків представлені дисертація і автореферат не мають. Водночас, як і кожна подібна обтяжна наукова робота, дисертація Авілової О.В. не позбавлена дискутабельних питань, а також несуттєвих зауважень.

*Дозвольте зупинитися конкретно на зауваженнях і побажаннях:*

1. Потрібно більш чітко дотримуватися вимог держстандартів у підписах до окремих рисунків, зокрема у підписах до рисунків 4.1-4.4 не вказано, що це макрофотографія; у підписах до рисунків 5.1.1-5.1.4, 5.1.10-5.1.12, 5.1.18-5.1.19, 5.2.17-5.2.21, що це мікрофотографія. Також дещо ускладнює сприйняття інформації на фото з макропрепаратами відсутність позначень та нумерації органів на самому рисунку. Зокрема, на рисунках четвертого розділу (рис. 4.1, 4.4, 4.7) краще було б пронумерувати препарати на самих рисунках.

2. Для кращого сприйняття наведеної інформації доцільно було б зробити позначення структур на окремих рисунках мікрофотографій розділу 5, зокрема рисунки 5.1.11-5.1.13, 5.2.4, 5.2.9, 5.2.13, 5.2.16, 5.2.18-5.2.21, а також на чотирьох рисунках розділу 6 рукопису дисертації. Деякі рисунки мікропрепаратів можна було б об'єднати в один, наприклад 5.1.17 та 5.1.18; 5.1.19 та 5.1.20, позначивши А і Б. Потребує корекції назва рисунку 5.2.18, де представлено мікропрепарат селезінки щура експериментальної групи після дії тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріола.

3. По тексту дисертації використовуються різні, довільні, не зовсім узгоджені з анатомічною і гістологічною номенклатурами, назви окремих структур, зокрема: область, парієтальна, вісцеральна поверхня селезінки, велика кривизна шлунка, дольчата будова, кірковий шар тимуса тощо. Доречно дотримуватись таких назв вище зазначених структур: ділянка, пристінкова, нутрощева поверхня селезінки, велика кривина шлунка, часточкова будова, кіркова речовина загруднинної залози згідно Міжнародної анатомічної термінології за ред. проф. В.Г. Черкасова (2010) та Гістологічної термінології за ред. проф. Ю.Б. Чайковського і проф. О.Д. Луцика (2010).

4. Враховуючи практичну значущість отриманих результатів, бажано було б збільшити кількість впроваджень результатів дисертаційного дослідження (всього 5 актів впровадження у вищих медичних навчальних закладах України).

5. В поодиноких випадках по тексту рукопису дисертації зустрічається повна назва термінів, які внесені до переліку умовних скорочень. З метою скорочення тексту рукопису дисертації можна було б збільшити представлений перелік умовних скорочень, додавши, наприклад маргінальна (МрЗ), або крайова зона (КрЗ) білої пульпи селезінки (БПС); кіркова речовина (КР) та мозкова речовина (МР) загруднинної залози (ЗЗ); збільшення (Зб.) тощо.

*У порядку наукової дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:*

1. Які фази акцидентальної трансформації у тимусі Ви спостерігали впродовж експерименту?

2. Вами встановлено зниження лімфоцитарної активності у селезінці вже на ранніх етапах впливу обраних поліотантів. Як при цьому змінюється ширина мантійної, маргінальної та періартеріальної зон?

3. У чому полягає обґрунтування обраних доз тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріола та пропіленгліколя?

Вказуючи на існуючі незначні недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності і редакційні огріхи в оформленні рукопису дисертації не знижують наукової цінності, практичного і теоретичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків дисертації.



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

Дисертаційна робота Авілової Ольги Володимирівни „Морфофункціональні особливості тимусу та селезінки за умов дії ксенобіотиків (анатомо-експериментальне дослідження)”, виконана під керівництвом доктора медичних наук, доцента Шияна Дениса Миколайовича і подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке містить нове вирішення наукового завдання щодо встановлення структурно-функціональних особливостей тимусу та селезінки лабораторних щурів-самців популяції WAG у нормі та за умов дії на організм тригліцидилового ефіру поліоксипропілентріола та пропіленгліколя-1,2.

Вважаю, що дисертаційна робота Авілової О.В. за актуальністю, об'ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним і практичним значенням, достатністю й повнотою опублікування матеріалу, апробацією на наукових форумах різного рівня відповідає встановленим вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (із змінами внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. і № 567 від 27.07.2016 р.) щодо кандидатських дисертацій, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю “14.03.01 – нормальна анатомія”.

**Офіційний опонент,**

**Професор кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича**

**Вищого державного навчального закладу України**

**«Буковинський державний медичний університет»,**

**доктор медичних наук, професор**

**Т. В. Хмара**

“09” жовтня 2019 року

Підпис доктора медичних наук,  
професора Т.В. Хмари засвідчую:

Вчений секретар ВДНЗ України

«Буковинський державний

медичний університет»



**І.І. Павлуник**