

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента Савицького Івана Володимировича професора, доктора медичних наук, завідувача кафедри медико-біологічних дисциплін Приватного закладу вищої освіти «Одеський міжнародний медичний університет» на дисертаційну роботу Мірзебасова Максима Абдулаховича «Патогенез порушення стану стінки дванадцятипалої кишки в умовах дії летких сполук епоксидних смол», подану до офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України, на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія**

### **1. Актуальність роботи.**

У сучасному світі кількість негативних антропогенних факторів неухильно зростає, що не може не впливати на стан системи органів організму людини. До забруднювачів хімічної природи навколишнього середовища відносять епіхлоргідрін (ЕПХГ), який застосовується для отримання епоксидних смол та інших синтетичних матеріалів. Дія речовин хімічної природи здатна спричинити розвиток патологічних станів травної системи (ТС), зокрема в дванадцятипалій кишці (ДК), або погіршити перебіг вже наявних захворювань. Захворювання ДК можуть призвести до значного зменшення працездатності, погіршення якості життя, інвалідності та, навіть, до смерті.

ЕПХГ призводить до змін морфофункціонального стану шлунка.

Враховуючи вищезазначене, можна стверджувати, що дисертаційна робота Мірзебасова Максима Абдулаховича щодо вивчення характеру впливу ЕПХГ на морфофункціональні властивості ДК та механізми порушення стану стінки є актуальною та має значну теоретичну і практичну цінність.

### **2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами.**

Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Державного закладу «Луганський державний медичний університет» МОЗ України (ДЗ

«ЛДМУ»), м. Рубіжне, як частина науково-дослідної роботи кафедри медичної біології «Структурно-функціональний стан тканин в умовах дії екзогенних і ендогенних факторів і корекція змін, що виникають в умовах дії цих факторів» (номер держреєстрації 0112U002870, 2012–2016 рр.) та як частина науково-дослідної роботи кафедри медичної біології «Стан тканин в умовах дії екзогенних і ендогенних факторів і шляхи корекції змін, які викликані цими факторами» (номер держреєстрації 0116U006014, 2016–2020 рр.). Тема дисертації «Порушення стану стінки дванадцятипалої кишки в умовах дії летючих сполук епоксидних смол та їх корекції» затверджена на засіданні вченої ради ДЗ «ЛДМУ» 18 лютого 2016 року (протокол № 6), на засіданні вченої ради ДЗ «ЛДМУ» 30 січня 2020 року (протокол № 6) затверджена зміна назви дисертації на «Патогенез порушення стану стінки дванадцятипалої кишки в умовах дії летких сполук епоксидних смол».

### **3. Новизна дослідження та отриманих результатів.**

Автором вперше продемонстровано негативний вплив на морфофункціональний стан ДК на тканинному, клітинному та на субклітинному рівнях тривалої дії ЕПХГ. Розкритий механізм дії цієї хімічної речовини, який включає декілька компонентів. Дисертантом доведено, що введення ЕПХГ призводить до порушення стану мітохондрій, що через порушення енергетичного забезпечення спричиняє пригнічення мітотичної активності та негативно впливає на процеси диференціювання клітин епітелію слизової оболонки (СО) ДК. Наслідком порушення процесів клітинного оновлення та диференціювання стає зменшення кількості клітин у ворсинах та криптах СО ДК, зменшення висоти ворсин та глибини крипт. Виникає гіпотрофія СО ДК. Порушення клітинного оновлення та диференціювання супроводжується зменшенням кількості ендокриноцитів, які продукують гастрин, що, у свою чергу, спричиняє пригнічення процесів клітинного поділу, поглиблення порушення морфофункціонального стану СО ДК. Розширені уявлення про характер дії екстракту ехінацеї пурпурової (ЕП) та тіотриазоліну на органи ТС.

У дисертаційній роботі встановлено, що у щурів, на яких не впливав ЕПХГ, тривала дія екстракту ЕП та тіотриазоліну змінює морфофункціональний стан ДК, що проявляється у збільшенні товщини стінки ДК, товщини СО ДК, висоти ворсин, у збільшенні кількості стовпчастих епітеліоцитів в одній ворсині. Автором доведено, що тривале введення тіотриазоліну також спричиняє зростання товщини м'язової оболонки (МО) ДК, збільшення глибини крипт СО ДК, зростання кількості клітин в одній ворсині та в одній крипти, кількості стовпчастих епітеліоцитів в одній крипти, збільшення площі зрізу ( $S_{зр}$ ) стовпчастих епітеліоцитів крипт СО ДК та  $S_{зр}$  цитоплазми цих клітин.

Вперше встановлено, що застосування екстракту ЕП та тіотриазоліну під час введення ЕПХГ зменшує тривалість та виразність наслідків його негативної дії. Зменшується ступінь порушення стану стінки ДК, СО ДК, МО ДК, підслизової основи (ПО) ДК та серозної оболонки (СерО) ДК. Зменшується виразність гіпотрофії СО ДК, стають менш виразними порушення клітинного складу ворсин та крипт СО ДК. Поліпшується стан стовпчастих епітеліоцитів ворсин та крипт СО ДК. Використання тіотриазоліну призводить до зменшення тривалості пригнічення мітотичної активності клітин епітелію СО ДК, спричиненого ЕПХГ. Показано, що тіотриазолін більш ефективно, ніж екстракт ЕП, поліпшує морфофункціональний стан стінки ДК.

#### **4. Практичне значення одержаних автором дисертації результатів.**

Робота є фундаментальним експериментальним дослідженням у сфері патофізіології ТС, практичне значення якого полягає у розкритті патофізіологічних механізмів морфофункціональних порушень у стінці ДК внаслідок дії ЕПХГ, а також у експериментальному обґрунтуванні можливості застосування для корекції цих порушень екстракту ЕП та тіотриазоліну.

Результати роботи можуть бути використані при подальших наукових дослідженнях щодо вивчення закономірностей дії хімічних екзогенних факторів ТС та при обґрунтування шляхів пошуку ефективних методів корекції порушень стану ТС та ДК, які виникають внаслідок впливу цих факторів.

Розроблений спосіб визначення дії хімічних сполук на стінку дванадцятипалої кишки, підтверджений патентом на корисну модель № 134219. G01N 33/50 (співавтори С.М. Смірнов, І.С. Гайдаш, А.С. Смірнов). Цей спосіб дає змогу оптимізувати методи визначення дії хімічних сполук на стінку ДК.

Результати дослідження впроваджені у науково-дослідну роботу і в навчальний процес кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедри фізіології, патологічної фізіології ДЗ «ЛДМУ», кафедри патологічної фізіології Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава).

#### **5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Мірзебасова М.А. є цілісним науковим дослідженням, що базується на узагальненні даних літератури і власних результатах, одержаних автором. Дисертація побудована і організована логічно і послідовно. Застосовані методи морфологічних досліджень та статистичної комп'ютерної обробки результатів є сучасними, достатніми і інформативними для адекватного вирішення поставлених завдань.

Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо положень, які встановлені законом України № 3447-IV від 21.02.2006 року «Про захист тварин від жорстокого поводження», викладені у матеріалах Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментального та других наукових цілей», у методичних рекомендаціях Комітету з біоетики при Президії АМН України, Національного

комітету з питань біоетики при Президії НАН України, Державного фармакологічного центру МОЗ України «Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, які виконуються на тваринах».

Наукові положення та висновки, представлені у дисертації, базуються на об'єктивному фактичному матеріалі, детально документовані наведеними ілюстраціями і таблицями. Висновки носять науково-доказовий характер впливають з матеріалів дослідження і цілком відповідають поставленій меті.

## **6. Структура і обсяг дисертації.**

Матеріали роботи представлені на 273 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 163 сторінки). Робота складається з анотації українською і англійською мовами, вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел літератури та додатків. Список використаної літератури містить 407 джерел (з них 159 – кирилицею, 248 – латиницею), які займають 45 сторінок. Робота ілюстрована 31 таблицею, 15 рисунками, що займають 33 повні сторінки, додатки – на 13 сторінках.

## **7. Характеристика розділів роботи.**

У вступі автор обґрунтовує актуальність обраної теми, розкриває зв'язок з науковою програмою, формулює мету та задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, наводить кількість публікацій за темою дисертаційної роботи. Дисертант досить повно відобразив сутність і стан наукової проблеми та її значущість, підстави та вихідні дані для розроблення теми, обґрунтував необхідність проведення дослідження за темою дисертаційної роботи.

Перший розділ присвячений детальному огляду проблематики патологічного впливу епіхлоргідрину та інших ксенобіотиків на організм. Також автор приділяє увагу підходам до профілактики та корекції наслідків впливу хімічних забруднювачів навколишнього середовища.

У другому розділі «Матеріали і методи досліджень» інформативно та структуровано описано структуру та етапи проведеного дослідження. Звертає на себе увагу детальний та інформативний опис методики морфологічних досліджень.

У третьому розділі дисертант оприлюднює результати вивчення морфофункціональних властивостей ДК щурів групи контролю. У даному розділі автор надає дані, які характеризують стан стінки ДК та її оболонок (товщина стінки ДК, товщина слизової оболонки, підслизової основи, м'язової оболонки, серозної оболонки, підслизово – слизовий індекс). Надані відомості про стан компонентів слизової оболонки ДК, у тому числі про стан епітелію ворсинок, епітелію крипт, а також про стан власної пластинки та м'язової пластинки слизової оболонки (висота ворсин, глибина крипт, крипто-ворсинковий індекс, товщина м'язової пластинки слизової оболонки).

В четвертому розділі подано дані, які характеризують морфофункціональні властивості ДК щурів, на яких тривало діяв ЕПХГ. Надані результати дослідження стану стінки ДК, оболонок стінки ДК та описано стан складових елементів слизової оболонки ДК у різні терміни від початку дослідження (1-ша, 7-ма, 15-та, 30-та, 60-та доба дослідження).

Також дисертант наводить проміжні висновки, що полегшує сприйняття тексту, де звертає багато уваги саме на механізм дії ЕПХГ на розвиток морфофункціональних порушень стінки ДК.

У п'ятому розділі даному розділі наведені результати дослідження, які відображають особливості морфофункціонального стану ДК щурів за умов впливу ехінацеї пурпурової та за умов введення тіотриазоліну. В цьому розділі автор зазначає, що тривале введення екстракту ЕП викликало зміни морфофункціональних властивостей ДК та її оболонок. По відношенню до відповідних показників щурів групи контролю збільшувалися товщина стінки ДК та товщина СО ДК. Зміни морфофункціонального стану СО ДК проявлялися у збільшенні висоти ворсин. Екстракт ЕП викликав також розвиток змін

клітинного складу епітелію ворсин СО ДК. Зокрема, в роботі вказано, що зростала кількість стовпчастих епітеліоцитів в одній ворсині. Вказані зміни були короткочасними. Клітинний склад епітелію крипт та морфофункціональний стан клітин СО ДК за умов тривалої дії екстракту ЕП не змінювалися.

В наступному, шостому розділі, дисертант описує характеристику морфофункціональних властивостей дванадцятипалої кишки у щурів за умов інгаляційного надходження в організм епіхлоргідрину та введення ехінацеї пурпурової і тіотриазоліну.

Варто зазначити, що розділи результатів власних досліджень є інформативними, ретельно описаними. Вони ілюстровані значною кількістю наочних таблиць, фотографій мікропрепаратів у збільшені 400-1000 та електронограм. Автор на високому науковому рівні описав усі отримані дані та вирішив поставлені завдання роботи.

Наступний розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант чітко узагальнює усі отримані результати, порівнюючи свої дані з літературними, що свідчить про його вміння фахово аналізувати та обґрунтовувати результати наукових досліджень.

Висновки відображають отримані результати, відповідають меті та завданням дослідження та свідчать про завершеність роботи.

Список літератури складений грамотно, згідно вимогам бібліографічного опису ДАК України.

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

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць (з них 2 одноосібно), зокрема 8 статей, серед яких 6 – у наукових фахових виданнях України (2 з яких індексуються міжнародною наукометричною базою Web of science), 2 статті в закордонних періодичних наукових виданнях медичного напрямку (Польща, Грузія), одна з яких індексується міжнародною

наукометричною базою Scopus; 9 тез у матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій та конгресів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

#### **9. Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.**

Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України і містить усі основні положення дисертації.

#### **10. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження.**

1. Висновки відповідають завданням дослідження, але вони насичені фактами. Можливо б доцільно було викласти висновки більш лаконічно.

2. У дослідження аналізуються зміни, які відбуваються під впливом епіхлоргідрину, тіотриазоліну та екстракту ехінацеї пурпурової на тканинному, клітинному та субклітинному рівні, але нема даних про зміни маси тіла щурів. Такий аналіз міг би надати можливість більш комплексно оцінити наслідки дії цих хімічних речовин.

3. Дослідження стану стовпчастих епітеліоцитів слизової оболонки дванадцятипалої кишки за допомогою електронного мікроскопу проведено на першу, тридцятую та на шістдесятую добу. Проведення таких досліджень додатково на сьому та на тридцятую добу безумовно прикрасило б роботу.

4. Подекуди зустрічаються граматичні та орфографічні помилки.

#### **При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:**

1. Механізми дії ксенобіотиків є різноманітними та включають загальнотоксичну дію, генотоксичну дію, мутагенний вплив, розвиток оксидантного стресу, порушення стану біологічних мембран, вплив на процеси клітинного поділу та клітинної загибелі, тощо. Чому Ви вирішили дослідити саме зміну стану мітохондрій під впливом епіхлоргідрину?



2. Келехоподібні клітини епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки продукують муцини. Існують імунологічні методи ідентифікації муцинів? Чому Ви не використали імунологічні методи ідентифікації муцинів?

3. Чому тривалість дії епіхлоргідрину у Ваших експериментах сягала два місяці? Чому тривалість спостереження після припинення введення епіхлоргідрин, складала два місяці?

#### **11. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.**

Результати роботи можуть бути використані при подальших наукових дослідженнях щодо вивчення закономірностей дії хімічних екзогенних факторів ТС та при обґрунтування шляхів пошуку ефективних методів корекції порушень стану ТС та ДК, які виникають внаслідок впливу цих факторів.

Розроблений спосіб визначення дії хімічних сполук на стінку дванадцятипалої кишки, підтверджений патентом на корисну модель № 134219. G01N 33/50 (співавтори С.М. Смірнов, І.С. Гайдаш, А.С. Смірнов). Цей спосіб дає змогу оптимізувати методи визначення дії хімічних сполук на стінку ДК.

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

Дисертаційна робота Мірзебасова Максима Абдулаховича на тему: «патогенез порушення стану стінки дванадцятипалої кишки в умовах дії летких сполук епоксидних смол», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить теоретичне узагальнення результатів і нове рішення актуального наукового завдання, що має важливе значення для сучасної патофізіології. За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів, обґрунтованістю зроблених висновків дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами та доповненнями,

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.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальність 14.03.04 – патологічна фізіологія.

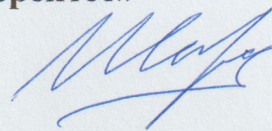
**Офіційний опонент:**

**завідувач кафедри медико-біологічних дисциплін**

**Приватного закладу вищої освіти**

**«Одеський міжнародний медичний університет»**

**доктор медичних наук, професор**



**– І.В. Савицький**

**Підпис І.В. Савицького ЗАСВІДЧУЮ:**

**Вчений секретар**

**Приватного закладу вищої освіти**

**«Одеський міжнародний медичний університет»**

**кандидат біологічних наук, с.н.с.**



**Н.С. Бадюк**