

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Кошарного Володимира Віталійовича на дисертаційну роботу Гриня Володимира Григоровича на тему: «Морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів у нормі та при впливі кларитроміцину», подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 Харківського національного медичного університету МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

### 1. Обґрунтування вибору теми дослідження

Згідно з даними Об'єднаної європейської гастроентерологічної організації шлунково-кишкові розлади і захворювання гепатобіліарної системи займають 4-е місце серед всіх груп захворювань за поширеністю в Європі.

Відкриття антибіотиків допомогло зберегти життя і здоров'я багатьом людям. Однак антибіотики здатні знищувати не тільки хвороботворні бактерії, але і представників нормальної мікрофлори кишечника. Тому вони можуть бути однією з причин порушення здорового балансу мікроорганізмів в просвіті кишечника і можуть сприяти розвитку дисбактеріозу. Будь-які зміни в складі мікрофлори кишечника призводять до посилення процесів бродіння або гниття, що в свою чергу негативно впливає і на інші органи травлення.

У широкому розумінні під дисбактеріозом (дисбіозом) у наш час розуміють різні за етіологією мікроекологічні порушення в шлунково-кишковому тракті. Це клінічна сукупність порушень у макроорганізмі, викликаних зміною кількісних співвідношень складу і властивостей кишкової мікрофлори (порушення мікробіоценозу), що в свою чергу може провокувати розвиток різних захворювань. Найпоширенішими з них є інфекції – запалення, які викликаються найпростішими, вірусами або бактеріями.

Запальні захворювання кишечника представляють собою хронічний

запальний процес, який охоплює тонку і товсту кишки та інші частини шлунково-кишкового тракту. Зазвичай це провокує больовий абдомінальний синдром, діарею, а іноді можуть виникати системні ускладнення: запальні процеси у суглобах, шкірі, ураження очей запального характеру. Це, в свою чергу, є значною медико-соціальною проблемою та значно погіршує якість життя пацієнтів.

Причини даної патології до сих пір точно невідомі, хоча передбачається участь імунної системи і генетичних факторів.

Актуальність та своєчасність обраної теми дисертаційної роботи не викликає сумнівів. У зв'язку з цим проблема всебічного вивчення будови шлунково-кишкового тракту в нормі та при дії зовнішніх чинників, зокрема антибіотиків, залишається актуальною.

Дисертант шляхом критичного аналізу наукової літератури обґрунтовує доцільність вивчення морфофункціональних особливостей шлунково-кишкового тракту, розкриваючи цим стан наукової проблеми, тобто актуальність обраної теми дисертації.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідної теми кафедри анатомії людини Української медичної стоматологічної академії «Вікові аспекти структурної організації органів імунної системи, залоз шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи людини в нормі і патології», № державної реєстрації 0116U004192. Тема дисертації затверджена на засіданні Проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Української медичної стоматологічної академії (протокол № 3 від 30.09.2019 р.) та Вченої ради Української медичної стоматологічної академії (протокол № 4 від 09.10.2019 р.).

### 3. Новизна основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів

У дисертаційній роботі розширені й доповнені наукові поняття про те, що шлунок білих щурів істотно відрізняється від шлунка людини наявністю в ньому додаткового резервуарного відділу (передшлунку), який автором запропоновано називати «фундальним» відділом. Уперше доведено, що цей відділ виконує суто механічну функцію.

Уточнені наукові дані, що істотні видові особливості властиві також будові товстої кишки білих щурів. Сліпа кишка в цього виду гризунів відповідна за об'ємом зі шлунком; завдяки особливостям будови слизової оболонки вона є саме тим відділом, в якому відбуваються процеси утилізації грубих харчових компонентів (клітковини) під час їх бактеріального розщеплення. Уперше показано, що висхідна частина ободової кишки білих щурів відрізняється унікальною конфігурацією слизової оболонки за рахунок наявності в ній спірально орієнтованих складок-рифлей.

Тонка кишка є за морфофункціональною характеристикою єдиним відділом у шлунково-кишковому тракті білих щурів, який у мініатюрі відповідає такому людині, що може слугувати зручним об'єктом для експериментальних досліджень. Отримані та систематизовані необхідні для подальшого експериментального дослідження первинні метричні параметри, а також проведений ретельний аналіз мікроскопічної будови її слизової оболонки.

Уперше звернено особливу увагу на те, що неодмінними базисними структурами слизової оболонки тонкої і товстої кишок білих щурів є ліберкюнові залози, тобто кишкові крипти, які правомірно вважати структурами вродженого (неспецифічного) імунітету їх слизових оболонок, що значно розширює чинну концепцію про мукозосоціювану лімфоїдну тканину.

Важливим положенням при вивченні пейєрових бляшок тонкої кишки є те, що їхні розміри безпосередньо залежать від кількості лімфоїдних вузликів, інтегрованих у них за допомогою окремих модульних асоціацій

гемомікроциркуляторного руслу, серед яких за розмірами запропоновано розрізняти малі, середні й великі.

Результати проведених досліджень показали, що найсуперечливішим є питання про структуру «фолікуло-асоційованого епітелію». Запропоновано називати його «лімфоїдно-асоційований епітелій», тому що він, насправді, покриває не «фолікули», а апікальні частини лімфоїдних вузликів. Уперше виявлено унікальний варіант його будови у вигляді роздільних колонкових (фрактальних) утворів, які в найнаочнішій формі втілюють у собі тісний зв'язок (симбіоз) кишкового епітелію з лімфоїдними структурами пейєрових бляшок. Уточнено дані про будову кишкового епітелію, представленого ентероцитами різної спеціалізації, серед яких наявні особливі М-клітини, які виконують провідну роль у ініціації імунних реакцій у слизових оболонках тонкої і товстої кишок завдяки їхній здатності до фагоцитозу і перенесення патогенів з їх умісту до імунокомпетентних клітин лімфоїдних вузликів.

Заповнено існуючу в літературі прогалину щодо концепції про М-клітини, яка полягає в тому, що в лімфоїдно-асоційованому епітелії пейєрових бляшок наявні ентероцити, наділені фагоцитарними властивостями.

Уперше отримано винятково нові дані при вивченні будови пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів після перорального введення антибіотика широкого спектра дії – кларитроміцину. Встановлено, що генетично детермінована загальна кількість пейєрових бляшок у тонкій кишці статевозрілих тварин є константою, тоді як кількість у них різних за генерацією лімфоїдних вузликів слід вважати величиною змінною, залежною від стану мікробіоценозу кишки.

Установлено, що під дією антибактеріального препарату на мікрофлору кишечнику відбувається поява в слизовій оболонці тонкої кишки нових зачаткових генерацій пейєрових бляшок. Уперше показано, що зачаткові форми пейєрових бляшок утворюються внаслідок морфогенетичного перетворення кишкових ворсинок на преформованій основі ліберкюнових залоз, тобто кишкових крипт.

Відповідно наукові положення та висновки, які сформульовані на підставі проведеного дослідження та отриманих результатів, теж характеризуються науковою новизною.

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

Викладені в дисертації нові фактичні дані про морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів забезпечують коректний підхід до розв'язання певних проблем експериментальної медицини. При цьому найбільш прийнятним об'єктом для експериментальних досліджень слід вважати тонку кишку даного виду лабораторних тварин, тому що саме вона, на відміну від шлунка і товстої кишки, сповна тотожна тонкій кишці людини. У зв'язку з цим отримані при її морфологічному вивченні результати й особливо якісні мікрофотографії заслуговують на впровадження в навчальний процес на кафедрах морфологічного профілю.

У результатах, отриманих при вивченні цитологічних особливостей лімфоїдно-асоційованого епітелію пейєрових бляшок тонкої кишки, мають бути зацікавлені фахівці з імунології й інфекційних хвороб. Особливо це стосується чинної концепції про функціональне призначення М-клітин, уявлення про які, згідно з отриманими даними, потребують перегляду.

Суто клінічний інтерес, звичайно, представляють результати, отримані при вивченні морфологічного стану пейєрових бляшок тонкої кишки після дії на її мікрофлору антибактеріального препарату широкого спектра дії, яким у експерименті був кларитроміцин, який вводили тваринам природним шляхом перорально. Заслуговує на увагу і той факт, що цей антибіотик володіє сильно вираженими імунотропними властивостями, які виявляються перш за все в значній функціональній гіперплазії лімфоїдної тканини пейєрових бляшок, а також у появі в слизовій оболонці тонкої кишки їхніх зачаткових генерацій.

Керуючись цими положеннями, результати проведених досліджень упроваджено в науково-педагогічну роботу кафедр: анатомії та патологічної фізіології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (м. Київ);

анатомії людини імені М.Г. Туркевича, гістології, цитології та ембріології, анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці); морфології Медичного інституту СумДУ МОН України (м. Суми); анатомії, клінічної анатомії, оперативної хірургії, патоморфології та судової медицини Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України (м. Миколаїв); патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (м. Харків); анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету МОЗ України (м. Харків); фізіології та анатомії людини національного фармацевтичного університету МОЗ України (м. Харків); нормальної анатомії, гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів); анатомії людини, гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України (м. Івано-Франківськ); анатомії людини, гістології та ембріології, медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль); оперативної хірургії та клінічної анатомії, гістології, фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця); анатомії людини Донецького національного медичного університету МОЗ України (м. Краматорськ); анатомії людини ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України (м. Рубіжне); нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету МОЗ України (м. Одеса); анатомії людини, фізіології, гістології, цитології та ембріології, експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією, клінічної анатомії та оперативної хірургії, внутрішньої медицини №1, хірургії №3 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава); віварію, науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава); а також у

лікувальну роботу гастроентерологічного центру Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» МОЗ України (м. Полтава).

Автором розроблено способи дослідження ангіоархітектоніки шлунка та тонкої кишки білих щурів та одержано патент на корисну модель № 139127 «Спосіб дослідження ангіоархітектоніки шлунку білих щурів» та патент на корисну модель № 141481 «Спосіб дослідження ангіоархітектоніки тонкої кишки білих щурів»); патент на корисну модель №142955 «Операційно-препарувальний столик з фіксаторами для лабораторних щурів».

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

Наведені результати роботи носять об'єктивний характер, базуються на достатній кількості досліджуваного матеріалу та отримані з використанням сучасних інформативних методів, що відповідають поставленій меті та завданням дослідження. З методичної точки зору, дисертація виконана правильно, а сформульовані автором положення, висновки і практичні рекомендації є логічним наслідком результатів власних досліджень. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

#### **6. Структура та обсяг дисертації**

Дисертація написана державною мовою, побудована за стандартним зразком, за обсягом і змістом відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, бібліографічного списку використаної літератури (439 літературних джерел) і трьох додатків. Дисертаційна робота викладена на 465 сторінках друкованого тексту (основний текст розміщений на 298 сторінках), ілюстрована 97

рисунками та 8 таблицями. Текст дисертації як за змістом, так і редакційно викладено та оформлено якісно. Назва роботи повністю відповідає меті та основному змісту дисертації. Викладення основних положень за стилем та термінологією заслуговує позитивної оцінки.

*Вступ.* Викладений на 19 сторінках, містить дані про сучасний стан проблеми дослідження морфологічного стану шлунково-кишкового тракту, визначає актуальність дослідження, чітко формулює його мету та основні завдання дослідження, обґрунтовані наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, викладений перелік наукових конференцій, на яких були апробовані результати дослідження, обґрунтовано необхідність виконання даної наукової роботи.

*Огляд літератури.* Розділ об'ємом 52 машинописні сторінки містить детальний аналіз літератури з проблеми присвяченої сучасним уявленням про морфологію та фізіологію шлунково-кишкового тракту, а також розглянута проблема дисбактеріозу, що підкреслює необхідність продовження досліджень про будову органів шлунково-кишкового тракту.

*Матеріали та методи дослідження.* Робота виконана на достатній кількості біологічного матеріалу, подано схему та дизайн експерименту, описані традиційні анатомічні методи препарування; методи наповнення порожнин ШКТ різними середовищами; метод ін'єкції кровоносних судин фарбувальною масою; морфометрія зі статистичною обробкою отриманих цифрових даних; традиційні гістологічні методи; методи отримання серійних напівтонких зрізів із залитих у епоксидну смолу тканин; методи епоксидної пластинації тканин з подальшим виготовленням полірованих шліфів різної товщини з їх наступним забарвленням відповідними реактивами; методи графічної реконструкції; методи імуногістохімічних досліджень. Усі процедури на тваринах були виконані відповідно до чинних нормативних документів і схвалені комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Української медичної стоматологічної академії (протокол № 187 від 22.10.2020 року).

Усі отримані цифрові дані були оброблені методами варіаційної



статистики.

Дані власних досліджень викладені у 4-х розділах та в розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження». Кожен з розділів завершується коротким підсумком та зазначенням публікацій дисертанта, в яких викладені матеріали даного розділу.

*Перший розділ* «Анатомічна будова шлунково-кишкового тракту білих щурів» викладений на 60 сторінках. Містить дані щодо особливостей топографії і будови шлунково-кишкового тракту. Наведені результати кількісного і планіметричного аналізу лімфоїдних вузликів, макро-мікроскопічні особливості рельєфу слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а також його ангіоархітектоніки.

*Другий розділ* «Загальна гістологічна характеристика органів шлунково-кишкового тракту білих щурів» викладений на 39 сторінках. Містить дані відносно гістологічної будови шлунково-кишкового тракту, а також проводиться аналогія і порівняння деяких структур з дослідженнями інших вчених, що використовували інші методики, що підтверджує отримані результати.

*Третій розділ* власних досліджень «Структурна організація групових лімфоїдних вузликів тонкої кишки білих щурів у нормі» викладений на 54 сторінках. Містить дані відносно проведеного морфологічного дослідження групових лімфоїдних вузликів: на різних рівнях вони характеризуються певними особливостями, що підтверджуються специфічною мікроскопічною картиною і великою кількістю мікрофотографій.

*Четвертий розділ* власних досліджень «Морфологічна характеристика шлунково-кишкового тракту білих щурів після курсового введення антибіотика широкого спектра дії» викладений на 62 сторінках. Містить дані відносно проведеного експериментального дослідження. В ньому проводиться ретельне дослідження, починаючи з макроскопічних змін шлунку і всіх відділів кишкового тракту, закінчуючи імуногістохімічним аналізом пейєрових бляшок.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», який викладений на 33 сторінках, автор проводить узагальнення отриманих даних,

співставляє отримані результати власних досліджень з даними вітчизняних і зарубіжних вчених, отриманих при використанні інших методів дослідження.

*Висновки* у кількості 10 та практичні рекомендації впливають зі змісту дисертаційного дослідження. Їх об'єктивність і достовірність не викликають сумнівів. Автор наводить практичні рекомендації щодо подальшого застосування результатів дослідження.

*Список літератури.* Розділ обсягом 51 сторінка, містить 439 найменування вітчизняних і зарубіжних авторів, з яких кирилицею – 241, латиницею – 198.

У трьох додатках до дисертації наведено список праць, опублікованих за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації із зазначенням назви конференції, конгресу, місця, дати проведення і форми участі, патенти та акти впровадження матеріалів та результатів дисертаційної роботи.

Матеріали дисертації ілюстровано 8 таблицями та 97 рисунками, які займають 69 повних сторінок.

Отримані результати є основою для наступних досліджень у галузі морфології та клінічних досліджень. Результати можуть бути використані у навчальному процесі на кафедрах нормальної анатомії, гістології, фізіології, хірургії, а також при подальших анатомічних, гістологічних дослідженнях.

## **7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 40 наукових праць, у тому числі 23 статті, серед яких: 14 статей – у вітчизняних спеціалізованих виданнях, що входять до переліку ДАК України (з них 2 – у журналі що входить до наукометричної бази даних Web of Science); 9 статей у закордонних наукових періодичних виданнях (Грузія, Польща, Білорусь, з яких 7 статей індексуються міжнародною наукометричною базою SCOPUS), 8 статей опубліковано англійською мовою, 11 статей – моноавторські; 14 тезах доповідей Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій і конгресів,

серед яких 4 тези – закордонні (Польща, Білорусь, РФ). Отримано 3 патенти України на корисну модель. Автореферат та опубліковані у фахових виданнях авторські статті та тези, які друкувалися у матеріалах конференцій, повністю віддзеркалюють основні положення та висновки дисертаційної роботи.

#### **8. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації.**

Автореферат дисертації і публікації цілком ідентичні головним положенням дослідження і вичерпно відображають їх зміст. Автореферат дисертації оформлений відповідно вимогам ДАК МОН України.

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

Дисертаційна робота виконана на високому рівні, проте має деякі недоліки. Зауваження, які виникли при аналізі дисертації не торкаються суті роботи і мають переважно редакційний та рекомендаційний характер. У тексті автореферату також можна виявити окремі стилістичні помилки, проте всі вони не впливають на якість оформлення роботи.

1. Можливо було б об'єднати розділи 3 і 4 власних досліджень, і давати гістологічний опис після анатомічної будови.
2. Зустрічаються окремі орфографічні помилки, русизми.
3. На початку розділів, які висвітлюють результати власних досліджень, автор наводить інформацію, яка вже була вище, чим повторює викладений матеріал.
4. Частина літературних джерел, на які йде посилання, датуються 10 роками давності.

Проте ці зауваження не знижують наукової сутності дослідження та його практичне значення.

Також у процесі рецензування виникли наступні запитання для дискусії:

1. У чому конкретно полягає в даний час концепція про морфофізіологічний бар'єр слизових оболонок, і в чому її відмінність від інших понять, таких, наприклад, як «мукозальний імунітет»?

2. Чи звертали Ви увагу на лімфоїдні утвори товстої кишки у своїх дослідженнях ?
3. Як змінюються групові лімфоїдні вузлики (пейєрові бляшки) з віком (кількість, площа, морфологічна будова) ?
4. Чи змінювалось мікроциркуляторне русло при розростанні структурованої лімфоїдної тканини в слизовій оболонці тонкої кишки ?

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

Результати дисертаційної роботи Гриня Володимира Григоровича суттєво розширюють сучасні уявлення про морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів, забезпечують коректний підхід при вирішенні певних проблем експериментальної медицини. Нові результати, отримані при вивченні структурної організації пейєрових бляшок, а також цитологічних особливостей їх лімфоїдно-асоційованого епітелію повинні привернути увагу фахівців в галузі клінічної імунології та інфекційних хвороб. Суто клінічний інтерес в області гастроентерології становлять результати, отримані при вивченні морфофункціонального стану пейєрових бляшок тонкої кишки після впливу на її мікрофлору антибактеріального препарату широкого спектру дії, яким в експерименті служив кларитроміцин. З клінічної точки зору, заслуговує уваги той факт, що даний антибіотик володіє сильно вираженими імуотропними властивостями, які проявляються в значній функціональній гіперплазії лімфоїдної тканини пейєрових бляшок, а також у появі в слизовій оболонці тонкої кишки їх зародкових генерацій.

#### **11. Відповідність дисертації встановленим вимогам ДАК МОН України**

Актуальність вибору теми, адекватна постановка завдань дослідження, репрезентативність матеріалу, комплексний методичний підхід, вірогідність висновків свідчать про те, що дисертаційна робота Гриня Володимира Григоровича «Морфофункціональні особливості шлунково-кишкового

**тракту білих щурів у нормі та при впливі кларитроміцину»** на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 «Нормальна анатомія», є завершеною науково-дослідною працею, яка містить наукові положення та науково обґрунтовані результати проведених безпосередньо автором досліджень у медичній галузі науки, що вирішують важливу наукову проблему, а саме: встановлення ступеню морфофункціональних розбіжностей і прийнятної відповідності між органами шлунково-кишкового тракту білих щурів і людини й розкриття в експерименті характеру морфологічних змін його групових лімфоїдних вузликів (пейєрових бляшок) під впливом антибактеріального препарату широкого спектра дії – кларитроміцину.

Дисертація повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (зі змінами) щодо докторських дисертацій та заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія.

**Офіційний опонент:**

Професор кафедри клінічної анатомії,  
анатомії та опертивної хірургії,  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія»  
доктор медичних наук, професор

