

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри морфології Медичного інституту Сумського державного університету, Сікори Віталія Зіновійовича на дисертаційну роботу **Гриня Володимира Григоровича** «Морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів у нормі та при впливі кларитроміцину», яка подана 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. Актуальність теми дисертації.**

Актуальними проблемами медицини досі залишаються питання, пов'язані з розумінням механізмів розвитку функціональних розладів кишкового тракту, які широко відомі під назвою дисбактеріозів (або дисбіозів). Зазвичай під цією назвою розглядаються різні за етіологією порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту, відомі ще як «синдром надлишкового бактеріального росту». До причин його розвитку належать різні екзогенні, ендогенні й аліментарні чинники, а також стресові стани організму. Особливе місце займають дисбактеріози ятрогенного походження, тобто такі, які виникають унаслідок дії на організм різних лікарських засобів. При цьому найбільш вираженими властивостями, як відомо, володіють різні антибактеріальні препарати. У такому разі говорять про дисбактеріози, асоційовані з антибіотиками. Найвищий ризик його розвитку виникає при пероральному прийомі таких препаратів, оскільки вони, потрапляючи прямо в травний тракт, безпосередньо діють на його мікрофлору. Проте і за внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення діюча речовина через кров усе одно згубно впливає на кишкову мікрофлору. В обох випадках дія антибактеріального препарату, що призводить до пригнічення нормальної мікрофлори, не може не відбиватися на морфофункціональному стані імунної системи слизових

оболонок шлунково-кишкового тракту. Також важливим є те, що деякі антибіотики широкого спектра дії володіють імунотропними властивостями.

З огляду на викладене вище обрана дисертантом тема та мета дослідження є актуальними як для нормальної анатомії так і для практичної медицини.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

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. Автором виконано фрагмент роботи щодо вивчення морфофункціональних особливостей шлунково-кишкового тракту білих щурів у нормі та при впливі кларитроміцину. 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. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Усі положення, висновки, практичні рекомендації, що містяться у дисертації науково – обґрунтовані, достовірні і в закономірній послідовності витікають із результатів основного змісту роботи, ґрунтуються на фактичному матеріалі, отриманому на достатній кількості досліджень (в експерименті використано 102 лабораторних щура).

Намічена дисертантом мета, що полягає у встановленні ступеню морфофункціональних розбіжностей і прийнятної відповідності між органами шлунково-кишкового тракту білих щурів і людини й розкритті в експерименті характеру морфологічних змін його групових лімфоїдних вузликів під впливом

кларитроміцину, повністю реалізована за рахунок застосування високоінформативних методик, які цілком адекватні поставленим завданням і відповідають сучасним вимогам до забезпечення відповідного науково-технічного рівня виконання наукових розробок.

Дисертантом проведений глибокий пошук і аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи – список використаних джерел містить 439 найменування вітчизняних і зарубіжних авторів, з яких кирилицею – 241, латиницею – 198.

Аналіз і узагальнення результатів досліджень проведені ретельно, коректно. При аналізі отриманих результатів досліджень автор достатньо використовує посилання на опрацьовані джерела наукової літератури. Висновки дисертаційного дослідження є обґрунтованими і логічно витікають з отриманих результатів та їх аналізу.

Таким чином, ступінь обґрунтованості положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

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

У дослідженні одержано нові дані й уточнено наявні знання щодо чинних уявлень про морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів, без чого не можна розраховувати на здобуття конкретних результатів при плануванні певних експериментальних досліджень. До них належать:

1. Розширені й доповнені наукові поняття про те, що шлунок білих щурів істотно відрізняється від шлунка людини наявністю в ньому додаткового резервуарного відділу, який у літературі фігурує під назвою «передшлунок», автор запропонував цілком обґрунтовано називати його «фундальним» відділом. Проведені дослідження спростовують стале в літературі уявлення про нього як про особливий відділ, призначений для бактеріального травлення. Уперше доведено, що цей відділ виконує суто механічну функцію, відіграючи роль своєрідного змішувача (міксера) харчової маси, яка потрапляє в шлунок із порожнини рота через стравохід. Вочевидь, що між даним трактуванням і

наявним у літературі є принципова відмінність, яку не можна не враховувати при постановці експериментальних досліджень.

2. Уточнені наукові дані, що істотні видові особливості властиві також будові товстої кишки білих щурів. Перш за все це стосується сліпої кишки, яка в цього виду гризунів відповідна за об'ємом зі шлунком. Її доречно розглядати як своєрідний проміжний, досить об'ємний резервуар між тонкою кишкою й ободовою, оскільки входом у неї є кінцевий відділ тонкої кишки, розташований поряд із виходом із неї ободової кишки. У зв'язку з таким положенням у шлунково-кишковому тракті, а також завдяки особливостям будови слизової оболонки сліпа кишка білих щурів є саме тим відділом, в якому відбуваються процеси утилізації грубих харчових компонентів (у вигляді клітковини) під час їх бактеріального розщеплення.

Уперше показано в наочній формі, що висхідна частина ободової кишки білих щурів вирізняється унікальною конфігурацією слизової оболонки за рахунок наявності в ній спірально орієнтованих складок-рифлей.

3. Тонка кишка, що розглядається як транзитивний відділ між шлунком і сліпою кишкою, 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, такі як довжина, діаметр і загальна площа стінки тонкої кишки білих щурів, а також проведений ретельний аналіз мікроскопічної будови її слизової оболонки.

Вперше звернено особливу увагу на те, що неодмінними базисними структурами слизової оболонки всього кишкового тракту білих щурів є ліберкюнові залози, тобто кишкові крипти, гирла яких приховані в глибині між кишковими ворсинками. Якщо розміри ворсинок неухильно зменшуються в каудальному напрямку, зникаючи в ділянці ілеоцекальної заслінки, то концентрація кишкових крипт поступово наростає в тому ж напрямку,

досягаючи максимуму в сліпій кишці. Примітно, що підвищення концентрації кишкових крипт у каудальному напрямку збігається з даними літератури про такий же градієнт наростання в тонкій і товстій кишках концентрації мікроорганізмів.

4. У роботі обґрунтовано положення про те, що кишкові крипти правомірно вважати структурами вродженого (неспецифічного) імунітету слизових оболонок тонкої і товстої кишок, що значно розширює чинну концепцію про мукозоасоційовану лімфоїдну тканину (МАЛТ). Примітно, що окремі різновиди кишкових крипт перебувають у тісній асоціації з лімфоїдними вузликами пейєрових бляшок, які в кишковому тракті є периферійним представництвом специфічної (адаптивної) імунної системи, де не лише ініціюються імунні реакції, а і відбувається їх перехід із місцевого рівня на системний.

Установлено, що основна кількість пейєрових бляшок розосереджена (у каудальному градієнті наростання) у слизовій оболонці тонкої кишки, сумарна площа яких становить всього 2 % загальної площі її стінки.

5. 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 русла, серед яких за розмірами запропоновано розрізнити малі, середні й великі форми. Але істотніше те, що серед них виявлено найменші, вставні утвори, які, на думку автора, є зародковими генераціями лімфоїдних вузликів. Тому, починаючи від них, малі, середні й великі форми слід розглядати як послідовні стадії розвитку лімфоїдних вузликів у складі пейєрових бляшок. З огляду на це, слід вважати, що пейєрові бляшки є лімфоепітеліальними комплексами, які постійно оновлюються, а їхня проліферативна активність безпосередньо пов'язана з їхньою антигенною реактивністю.

6. 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. Показано, що його асоціація з лімфоїдною тканиною пейєрових бляшок має різноманітні форми. Так, разом із прийнятим у літературі трактуванням його як поляризованого моношару кишкового епітелію, 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. Слід зазначити, що така форма властива в основному лімфоїдним вузликам середніх розмірів. Натомість апікальна поверхня великих лімфоїдних вузликів насправді покрита безперервним поляризованим кишковим епітелієм, представленим ентероцитами різної спеціалізації, серед яких наявні особливі М-клітини. Їм відводять провідну роль у ініціації імунних реакцій у слизових оболонках тонкої і товстої кишок завдяки їхній здатності до фагоцитозу і перенесення патогенів з їх вмісту до імунокомпетентних клітин лімфоїдних вузликів.

7. У пошуках достовірних цитологічних ознак цих клітин уперше звернено увагу на наявність у лімфоїдно-асоційованому епітелії великих лімфоїдних вузликів розрізнених кластерних угруповань лімфоепітеліальних структур у вигляді обмежених світлих комірок округлої (брунькоподібної) форми, які є вмістищем для окремої групи лімфоцитів, макрофагів і дендритних клітин. У формальному відношенні це нагадує постульоване в літературі уявлення про вміст так званих цитоплазматичних кишень М-клітин. Пріоритетом є те, що вперше звернено увагу на очевидне протиріччя, яке полягає в невідповідності між можливим розміром цитоплазматичної інвагінації окремої М-клітини і кількістю названих вище лімфоїдних елементів.

Чинна концепція про М-клітини суперечить тому, що в лімфоїдно-асоційованому епітелії пейєрових бляшок наявні ентероцити, наділені фагоцитарними властивостями. При цьому, якщо вони виразно візуалізуються на світлооптичному рівні, то М-клітини складно розпізнати, і вони не піддаються вибіркового виявленню за допомогою відповідних імуногістохімічних методів.

Питання про топологію і природу М-клітин, які до появи сучасної концепції про них називалися «печеристими клітинами», в наш час залишається відкритим, а отже, дозволяє окреслити перспективу подальших досліджень.

8. Уперше отримано винятково нові дані при вивченні будови пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів після перорального введення антибіотика широкого спектра дії – кларитроміцину. Виявлено, що в цьому стані загальна картина розподілу і загальна кількість їх у тонкій кишці збігаються з тією, яка властива тваринам, що перебували у звичайних умовах утримання. Але за даними планіметричного аналізу їхня загальна площа зростає більш ніж у два рази. Є підстави вважати, що розростання (функціональна гіперплазія) структурованої лімфоїдної тканини в слизовій оболонці тонкої кишки тварин при дії на її мікрофлору кларитроміцину відбувається за рахунок появи в пейєрових бляшках нових генерацій лімфоїдних вузликів.

На підставі цього 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.

9. Установлено, що під дією антибактеріального препарату на мікрофлору тонкої і товстої кишок відбувається не лише значне збільшення (більш ніж у два рази) площі колишніх (постійних за локалізацією і кількістю) пейєрових бляшок, а і поява в слизовій оболонці тонкої кишки їхніх нових зачаткових генерацій. Уперше показано, що зачаткові форми пейєрових бляшок утворюються внаслідок морфогенетичного перетворення кишкових ворсинок на преформованій основі ліберкюнових залоз, тобто кишкових крипт.

Цей процес передбачає наявність у слизовій оболонці тонкої кишки прямого морфогенетичного зв'язку покривного епітелію кишкових ворсинок і лімфоїдно-асоційованого епітелію пейєрових бляшок зі стовбуровими клітинами кишкових крипт, що володіють потенцією до диференціювання в різні типи ентероцитів (абсорбційні, келихоподібні, фагоцитуючі й М-клітини).

Отже, результати проведених досліджень можна вважати сповна плідними

і такими, що претендують на теоретичне забезпечення подальшого прогресу в пізнанні морфологічних особливостей організації імунної системи слизової оболонки кишкового тракту, а також характеру її реакції під дією на тваринний організм антибактеріальних препаратів.

#### **5. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахових виданнях.**

За результатами дослідження 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.

Основні положення дисертації представлено й апробовано на науково-практичних конференціях різного рівня: всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 2017); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Полтавські дні громадського здоров'я» (Полтава, 2018); міжнародній науково-практичній медичній конференції «Сучасна медицина: тенденції та перспективи розвитку» (Республіка Польща, Жешув, 2018); VII конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографо-анатомів України (Одеса, 2019); міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: історія, сучасність, майбутнє, досвід ЄС» (Республіка Польща, Влоцлавек, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю, приуроченій 75-річчю з дня заснування ВДНЗ України «БДМУ» «Актуальні



проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині» (Чернівці, 2019); XXIX міжнародній науково-практичній конференції «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (РФ, Москва, 2019); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные вопросы анатомии», присвяченій 125-річчю з дня народження професора В.І. Ошкадерова (Республіка Білорусь, Вітебськ, 2020); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини», присвяченій 80-й річниці з дня народження Я.І. Федонюка (Тернопіль, 2020); XI всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Біологічні дослідження – 2020» (Житомир, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 70-річчю з дня народження професора В.М. Бобирьова «Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині» (Полтава, 2020); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченій 80-річчю професора С.Ю. Масловського (Харків, 2020); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2020).

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

Дисертаційна робота є ґрунтовним науковим дослідженням, яке має вагомe значення для нормальної анатомії, гістології, клінічної імунології та фармакології. Викладені в дисертації нові фактичні дані про морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів забезпечують коректний підхід до розв'язання певних проблем експериментальної медицини. Отримані результати і ілюстративний матеріал заслуговують на впровадження в навчальний процес на кафедрах морфологічного профілю.

У результатах, отриманих при вивченні цитологічних особливостей лімфоїдно-асоційованого епітелію пейерових 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 шлунку 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».

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації.**

Дисертація та її автореферат оформлені відповідно до «Основних вимог до дисертацій та авторефератів дисертацій» ДАК МОН України. Дисертаційна

робота викладена на 465 сторінках комп'ютерного набору (з яких основного тексту – 298 сторінок), складається з анотації українською і англійською мовами, змісту, вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, шести розділів, що містять результати власних досліджень, розділу, присвяченого їхньому аналізу й узагальненню, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків (47 повні сторінки). Перелік використаних літературних джерел містить 439 найменування вітчизняних і зарубіжних авторів (обсягом 51 сторінка), з яких кирилицею – 241, латиницею – 198. Матеріали дисертації ілюстровано 8 таблицями та 97 рисунками, які займають 69 повних сторінок.

**Анотація** викладена у відповідності до вимог українською та англійською мовами, містить необхідну інформацію, яка надає можливість сформулювати загальне уявлення про виконане дослідження.

**Вступ** викладений на 19 сторінках, містить всі складові, рекомендовані ДАК України. У вступі: обґрунтовано вибір теми дослідження; показаний зв'язок роботи з науковими програмами, темами; чітко сформульовані мета та завдання дослідження, його об'єкт та предмет; наведені використані методи дослідження; показана наукова новизна одержаних результатів та їх практичне значення; зазначений особистий внесок здобувача; наведені наукові форуми, публікації, де були викладені результати досліджень та апробовані основні положення роботи.

**Розділ 1 «Огляд літератури»** міститься на 52 сторінках, складається з шести підрозділів – «Загальна порівняльна анатомія травної системи людини і білих щурів», «Гістологічна будова слизових оболонок шлунково-кишкового тракту», «Структурна організація імунної системи слизових оболонок травного тракту», «Аналіз даних про мікрофлору травного тракту людини і білих щурів», «Патогенез дисбактеріозів, асоційованих з антибіотиками», «Структурний стан лімфоепітеліальних утворів кишечника при антибіотик-асоційованому дисбактеріозі», в яких автор, посилаючись на фундаментальні роботи та сучасні дослідження вітчизняних та зарубіжних авторів обґрунтовує те, що

гомологічність шлунково-кишкового тракту людини й білих щурів підтверджується також даними літератури про уніфікований принцип будови його стінки, в якій виділяються відомі три оболонки. Серед них – слизова оболонка, яка в плані наших досліджень є основною, бо в ній зосереджені ті структури, які забезпечують його провідні функції. Серед них особливий інтерес представляють утвори, що належать до ініціальних ланок при розвитку в слизових оболонках травного тракту імунних реакцій.

Дисертантом підведене теоретичне підґрунтя для вибору мети, задач дослідження та використання необхідних для їх вирішення методів дослідження.

**Розділ 2 – «Матеріали та методи дослідження»** викладений на 18 сторінках, складається з 9 підрозділів, проілюстрований таблицею та 2 малюнками. Розділ дає достатні уявлення про дизайн експерименту, застосовані методики, належним чином висвітлені питання біоетики.

Результати власних досліджень викладені в чотирьох розділах, кожен з яких завершується коротким підсумком та зазначенням публікацій дисертанта, в яких викладені матеріали даного розділу.

**Розділ 3 – «Анатомічна будова шлунково-кишкового тракту білих щурів»** викладений на 60 сторінках, складається з 3 підрозділів. Містить дані щодо організації шлунково-кишкового тракту і його основних морфометричних параметрів, опису макро-мікроскопічних особливостей рельєфу слизової оболонки шлунково-кишкового тракту білих щурів, особливостей ангіоархітектоніки органів шлунково-кишкового тракту білих щурів. Розділ проілюстрований 5 таблицями та 23 малюнками.

**Розділ 4 – «Загальна гістологічна характеристика органів шлунково-кишкового тракту білих щурів»** викладений на 39 сторінках, присвячений детальному дослідженню особливостей гістологічної будови органів шлунково-кишкового тракту білих щурів. Розділ містить 14 малюнків.

**Розділ 5 – «Структурна організація групових лімфодних вузликів тонкої кишки білих щурів у нормі»** викладений на 54 сторінках, присвячений дослідженню мікроскопічної будови пейєрових бляшок тонкої кишки білих

щурів. Цей розділ роботи забезпечений багатим ілюстративним матеріалом (22 малюнки), що дає повну підставу підтвердити достовірність отриманих дисертантом даних про кількість, будову, форму і розміри пейєрових бляшок у тонкій кишці білих щурів; дана повна характеристика структурної організації лімфоїдних вузликів пейєрових бляшок. Описана виявлена невідома досі форма структурної організації фолікуло-асоційованого епітелію.

**Розділ 6 – «Морфологічна характеристика шлунково-кишкового тракту білих щурів після курсового введення антибіотика широкого спектра дії»** викладений на 62 сторінках. Ґрунтовно описані дані, отримані в експерименті: дана характеристика морфофункціонального стану шлунка і сліпої кишки білих щурів, морфологічна характеристика пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів після курсового введення кларитроміцину, проведений імуногістохімічний аналіз пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів у нормі й після введення кларитроміцину. Розділ проілюстрований 2 таблицями та 33 малюнками.

**Розділ 7 – «Аналіз і узагальнення результатів досліджень»** викладений на 33 сторінках, складається з двох підрозділів, проілюстрований 2 малюнками. Дисертант коректно та ґрунтовно узагальнює результати дослідження, змістовно та об'єктивно проводить обговорення отриманих результатів дослідження, використовуючи при цьому достатню кількість посилань на результати інших науковців для співставлення зі своїми даними, або для теоретичного обґрунтування власних результатів досліджень.

**Висновки** дисертаційної роботи у кількості 10 в цілому відповідають меті та завданням дослідження, ґрунтуються на отриманих результатах дослідження і відображають основний зміст роботи.

**Список використаних джерел наукової літератури** займає 51 сторінку, містить 439 наукових публікацій, з яких кирилицею – 241, латиницею – 198.

Дисертація містить 3 додатки, які займають 47 сторінок.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації і оформлений за сучасними вимогами. Основні наукові положення і висновки дисертації

достатньо апробовані на чисельних науково-практичних конференціях, конгресах і з'їздах, де були позитивно схвалені провідними галузевими спеціалістами. Таким чином, дисертація побудована за класичною схемою, містить всі необхідні розділи, в цілому є завершеною науковою працею.

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

Дисертаційна робота Гриня Володимира Григоровича є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке в цілому можна оцінити позитивно. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення і обсягу представлена дисертація немає.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на такі зауваження:

1. В тексті трапляються окремі стилістичні помилки та невдалі вирази.
2. Таблиці 3.1-3.5 перевантажені цифровими даними та містять значну кількість даних первинної інформації, що ускладнює їх сприйняття.
3. На імуногістохімічних мікрофотографіях потрібно було б надати позначення безпосередньо на рисунках.

Варто ще раз зазначити, що представлені зауваження не зменшують науково-теоретичної та практичної цінності представленої дисертаційної роботи.

При рецензуванні представленої дисертації до її автора виникли наступні запитання:

- 1) З якою метою Вам знадобилося вивчати стан ШКТ щурів після їх добового голодування ?
- 2) Чи цікавилися Ви питанням про доцільність наявності в тонкій і товстій кишках як поодиноких лімфоїдних вузликів, так і їх групових скупчень, тобто пейєрових бляшок ?
- 3) Чи зустрічали в літературі дані, які збігаються з Вашим відкриттям неогенезу пейєрових бляшок в тонкій кишці при антибіотикотерапії ?

### 9. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Гриня Володимира Григоровича «Морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів у нормі та при впливі кларитроміцину», виконана в Українській медичній стоматологічній академії є самостійною, завершеною науково-дослідною працею, в якій викладено теоретичне узагальнення результатів і нове вирішення наукової проблеми системного аналізу морфофункціональних особливостей шлунково-кишкового тракту білих щурів із метою обґрунтування правомірності використання цього виду лабораторних тварин як експериментального об'єкта для вивчення характеру впливу на імунну систему його слизових оболонок антибіотика широкого спектра дії, що продиктовано проблемою вивчення дисбактеріозів, асоційованих з антибіотиками.

За актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження, достовірністю висновків і положень, новизною отриманих результатів для науки, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота 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, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія.

### ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

професор кафедри морфології

Медичного інституту

Сумського державного університету,

доктор медичних наук, професор

**В.З. Сікора**

*Підпис Сікори В.З. зроблено.  
Директор Медичного інституту  
Сумського державного університету*



*А.М. Лобода*