

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Олійника Ігоря Юрійовича, професора кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету МОЗ України (Чернівці) на дисертаційну роботу **ШЕВЧЕНКА Костянтина Васильовича** „Морфофункціональна характеристика слинних залоз щурів у нормі та при хронічній інтоксикації етанолом” подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 44.601.032 при Полтавському державному медичному університеті МОЗ України, що утворена наказом МОЗ України від 03.09.2021 року № 965 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «09 – Біологія» за спеціальністю «091 – Біологія»

1. Обґрунтування обраної теми дисертації. Секреторні клітини піднижньощелепних залоз щурів запрограмовані на синтез як білкового, так і слизового компонентів секрету, потрібного для формування харчової грудочки та початкових етапів травлення. Водночас, вони продукують і ряд біологічно активних речовин, факторів росту, гормонів та гормоноподібних речовин, які виділяються як у слину, так і кров, забезпечують різноманітну підтримку функціонування та відновлення організму. Зростає зацікавлення дослідників щодо вивчення закономірностей реакції слинних залоз на різні подразники, оскільки саме вони зазнають особливих змін і є високо чутливими до дії різних фізіологічних та патогенних чинників.

Одним з найбільш розповсюджених токсичних факторів у повсякденні залишається алкоголь. Хронічна інтоксикація етанолом проявляє негативний вплив на обмін вуглеводів, викликає захворювання печінки, підшлункової залози, органів шлунково-кишкового тракту, м'язової тканини, призводить до порушень діяльності ЦНС, підвищує ризик захворювань серцево-судинної системи та розвиток інфекційних хвороб.

У науковій літературі досить добре описані питання розповсюдженості та інтенсивності захворювань слизової оболонки ротової порожнини, хвороб пародонту. Доведено, що вживання алкоголю супроводжується порушенням функції слиновиділення, а також структури слинних залоз, проте нерідко ці дані розрізнені та іноді неоднозначні. Комплексних робіт, присвячених вивченню морфофункціональних характеристик слинних залоз щурів у нормі та при хронічній інтоксикації етанолом – ще недостатньо.

Здобувач підняв важливе питання сучасної медико-біологічної науки, що потребувало свого вирішення та має велику перспективу практичного застосування у стоматології, анатомії, гістології, фізіології, нейрофізіології, патологічній анатомії та інших галузях медицини й біології, що вказує на доцільність проведеного Шевченком К.В. дисертаційного дослідження, що повністю відповідає запитам як біології, так і теоретичної та практичної медицини.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертація виконана згідно плану наукових досліджень Полтавського державного медичного університету. Дослідження морфофункціональної характеристики слинних залоз щурів у нормі та при хронічній інтоксикації етанолом автор провів у рамках виконання фрагментів двох науково-дослідних робіт: «Експериментально-морфологічне вивчення дії трансплантатів кріоконсервованої плаценти та інших екзогенних чинників на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0113U006185) та «Експериментально-морфологічне вивчення дії кріоконсервованих препаратів кордової крові та ембріофетоплацентарного комплексу (ЕФПК), дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0119U102925). Тема дисертації затверджена на засіданнях Проблемної комісії з анатомо-фізіологічних дисциплін (протокол № 5 від 17.10.2017 р.) та Вченої ради факультету з підготовки іноземних студентів Полтавського державного медичного університету (протокол № 2 від 30.10.2017 р.).

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях. Дисертаційна робота ШЕВЧЕНКА Костянтина Васильовича виконана на високому методичному рівні. У ній використані як класичні, так і сучасні високоінформативні методи досліджень: гістологічний; серійних напівтонких зрізів; гістохімічний; електронної мікроскопії; морфометричний та методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності одержаних результатів і визначення розвитку основних тенденцій реактивних змін кінцевих відділів, вивідних проток та в судинах гемомікроциркуляторного русла слинних залоз за умов фізіологічної норми, та після дії хронічної інтоксикації етанолом.

Встановлені факти ілюстровані якісними мікрофотографіями гістологічних препаратів, електронними мікрофотографіями досліджуваних структур, рисунками, діаграмами та таблицями зі статистично опрацьованими цифровими даними, що сукупно є доказово-документальним підтвердженням проведених досліджень, полегшують сприйняття матеріалу, підкреслюють високу ступінь обґрунтованості дисертаційних положень, формують уяву щодо структурної організації піднижньощелепних залоз щурів за умов фізіологічної норми та при хронічній інтоксикації етанолом.

Висновки дисертаційної роботи є логічними й обґрунтованими, базуються на основних положеннях роботи та відповідають поставленим б-и завданням дисертаційного дослідження.

Достовірність отриманих результатів базується на достатній кількості матеріалу дослідження – **61** експериментальній тварині – безпородних щурах-самцях вагою (125±20) г., яких здобувач, під час виконання дослідження, методично правильно розділив на групи; утримував в експериментально-біологічній клініці за умов 12-годинного циклу світло-темрява, при контрольованих умовах температури (22,0±2,0°C), вологості (55,0±5,0 %) та світлового періоду, при належному догляді. Вміст наукової роботи з її обґрунтуванням та кількістю ілюстративного матеріалу вважаю достатніми для узагальнень і висновків, що містяться в рукописі дисертації та її анотації.

У дисертаційній роботі отримано нові дані щодо морфофункціональної характеристики слинних залоз щурів у нормі та при хронічній інтоксикації етанолом.

На підставі отриманих даних доведено, що під впливом етанолу в кінцевих відділах піднижньощелепних залоз щурів відбувається посилення секреторної активності до 12 доби дослідження, на більш пізніх термінах встановлено виснаження секреторного апарату епітеліоцитів, зменшення кількості секреторних гранул, заміщення серомукозних клітин мукоцитами.

Результатами власних досліджень Шевченка К.В., за допомогою комплексної оцінки, доведено, що у протоковій системі упродовж спостереження розвиваються морфологічні ознаки посилення транс- і юкстацелюлярного транспорту рідини, як компенсаторно-приспосувальна реакція на подразнюючу дію етанолу. Хронічний вплив етанолу призводить до порушення перфузії крові в часточках піднижньощелепних залоз щурів, що супроводжується гіпергідратацією внутрішньочасточкової сполучної тканини.

За допомогою комплексної оцінки сформульовані основні морфометричні критерії, які можуть бути використані як діагностичні для оцінки функціонального стану піднижньощелепних залоз щурів при хронічному впливі етанолу.

Таким чином, є всі підстави стверджувати, що автором досягнутий очевидний прогрес у пізнанні різних аспектів структурної організації піднижньощелепних залоз щурів за умов фізіологічної норми та при хронічній інтоксикації етанолом.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За результатами досліджень автором опубліковано 25 наукових праць, зокрема 12 статей, з яких: 4 статті – надруковані в наукових фахових виданнях України (із них 1 – одноосібно); 6 статей – у науковому фаховому виданні що входить до наукометричної бази *Web of Science*; 2 статті – у закордонному виданні (Польща), які повністю відповідають змісту проведених досліджень; 10 тез – у матеріалах наукових конгресів і конференцій; 3 патенти України на корисну модель. Всі публікації повністю відповідають змісту проведених досліджень.

Матеріали дисертації були достатньо оприлюднені й обговорювались на 10 наукових форумах: Дніпро (2019), Київ (2018), Тернопіль (2018; 2019 – двічі), Одеса (2019), Полтава (2019; 2020 – двічі), Харків (2020).

Основні положення та висновки дисертаційної роботи восьмикратно впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу морфологічних кафедр вищих навчальних закладів України у Тернополі (2020 – двічі), Харкові (2020), Львові (2020), Дніпрі (2020), Києві (2020), Одесі (2020) та Івано-Франківську (2020),

Вищенаведене дозволяє оцінити одержані результати, їх аналіз та сформульовані основні наукові положення і висновки як достовірні й такі, що не викликають сумнівів.

4. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Отримані в дисертаційному дослідженні нові фактичні дані про особливості структурної перебудови часточок піднижньощелепної залози щурів при хронічній інтоксикації етанолом мають відповідне науково-практичне значення для стоматології.

Отримані результати є теоретичним підґрунтям для розробки методів профілактики і лікування гіпосалівації та структурних змін слинних залоз змішаної секреції при хронічній інтоксикації етанолом. Отримані дані визначають важливість вивчення структурного ремоделювання слинних залоз під впливом несприятливих екзогенних чинників.

Викладені в рукописі дисертації теоретичні дані можуть бути впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу на морфологічних кафедрах закладів вищої освіти медико-біологічного профілю та можуть бути використані у навчальному процесі на кафедрах психіатрії та терапевтичної стоматології.

5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та основних положень дисертації. При укладці рукопису дисертації автор дотримувався основних положень “Вимог до оформлення дисертації” затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. Матеріали дисертації викладено державною мовою на 209 сторінках комп’ютерного тексту (з яких об’єм основного тексту становить 141 сторінку, що відповідає межах допустимої норми). Дисертація складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій автора, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 53 рисунками і 13 таблицями. Окремо хочеться відзначити надзвичайно високу якість виключно всіх рисунків, що включені в рукопис.

Анотація (стор. 2-14) дисертації Шевченка К.В. відповідає основним положенням ДАК України щодо оформлення анотацій дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

У “**Вступі**” на 7 сторінках (стор. 18-24) здобувач обґрунтував актуальність проведеного дослідження, сформулював мету та завдання дослідження; визначив об’єкт та предмет дослідження; аргументовано вказав обрані методи дослідження; показав наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначивши свій особистий внесок; описав географію наукових форумів з апробацією результатів виконаної наукової роботи.

У **Розділі 1** “Огляд літератури”, викладеному на 28 сторінках (стор. 25-52), автор послідовно і аргументовано приводить відомі дані наукової літератури щодо сучасних уявлень про структурну організацію слинних залоз у нормі та вплив етанолу на органи травної системи.

У трьох підрозділах здобувачем детально подано: загальні принципи структурної організації слинних залоз (*підрозділ 1.1*), погляд на хронічну інтоксикацію етанолом – як важливу медико-соціальну проблему (*підрозділ 1.2*), описано питання впливу хронічної інтоксикації етанолом на органи травної системи (*підрозділ 1.3*). Аналіз проведений автором свідчить про його високу обізнаність з літературою щодо даної проблеми та вміння доступно узагальнити і подати матеріал. З огляду літератури випливають ті невивчені питання, які дисертант виніс як завдання свого дослідження та які знайшли відображення в публікаціях автора.

З перших абзаців **Розділу 2** “Матеріал і методи” (стор. 42-49) автор акцентує увагу на тому, що дисертаційне дослідження проведено за спеціально розробленим комплексним алгоритмом із застосуванням традиційних і сучасних методів і методик. У двох підрозділах **Розділу 2** здобувачем подано: загальну характеристику дослідження (*підрозділ 2.1*) та методи дослідження (*підрозділ 2.2*). Дисертаційне дослідження виконане на 61 лабораторній тварині – статевозрілих білих щурах-самцях вагою (125 ± 20) г., які здобувач під час виконання дослідження розділила на 2 групи. Контрольну групу склали 12 тварин, яким дошлунково 4 рази на добу вводили ізотонічний розчин натрію хлориду. Для відтворення експериментальної моделі хронічної інтоксикації етанолом 49 щурам дошлунково 4 рази на добу вводили по 12 мг/кг 40 об. етанолу (у перерахунку на чистий алкоголь). Відповідно до етапів формування алкогольної залежності тварин виводили з експерименту на 5, 9, 12 та 30 доби шляхом передозування тіопенталового наркозу.

Всі методи дослідження, внесені до **Розділу 2** рукопису дисертації вдало поєднані між собою та відповідають поставленим меті й завданням. Слід підкреслити творчий підхід здобувача щодо вирішення поставлених завдань, оскільки

Шевченко К.В. досяг успіху завдяки добору і поєднанню широкого спектру методів дослідження.

Кількісний аналіз результатів морфометричного дослідження і статистичну обробку морфометричних даних здобувач проводив за загально прийнятими статистичними методами з використанням програми Excel. Оцінювали правильність розподілення ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів (*всі вивчені мікрометричні параметри мали нормальне розподілення*), середні значення за кожною ознакою, що вивчались, стандартні помилки та стандартні відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними мікрометричними величинами визначали за двовибірковим критерієм Ст'юдента. Кореляційний аналіз проводили за допомогою програми Excel,

Розділ 2 містить 2 таблиці та 7 формул. Суттєвим доробком автора є три Деклараційні патенти України на корисну модель, які розкривають способи ремоделювання протокової системи вставних (патент №16106); гранулярних (патент №16107) та посмугованих (патент 16570) проток піднижньощелепних залоз щурів.

Розділи із 3-го по 6-й (стор. 63-143) на 81 сторінці містять послідовне і логічне викладення отриманих здобувачем власних результатів дослідження відповідно до поставлених мети та завдань дослідження.

Розділ 3 рукопису дисертації (стор. 63-103), представлений на 41 сторінці, присвячений результатам досліджень щодо морфологічної характеристики піднижньощелепних залоз щурів у нормі та при хронічній інтоксикації етанолом. Розділ містить 38 рисунків, завершується переліком праць здобувача, в яких опубліковано дані результати розділу.

У Розділі 4 на 15 сторінках рукопису (стор. 104-118) описано ультраструктурну організацію піднижньощелепної залози щурів у нормі та при хронічній інтоксикації етанолом. Автор підкреслює, що дія етанолу на піднижньощелепні залози щурів на ранніх етапах дослідження на електронно-мікроскопічному рівні викликає значні зміни як в паренхіматозних елементах, так і в судинах гемомікроциркуляторного русла, що виражається посиленням секретотворення кінцевих відділів та посиленням функціональної активності протокової системи, які забезпечують процеси обводнення та модифікації слини на ранніх стадіях експерименту. Водночас, хронічна інтоксикація етанолом на пізніх стадіях експерименту характеризується появою ознак адаптивно-компенсаторних реакцій паренхіматозних елементів та судин гемомікроциркуляторного русла з виникненням дистрофічних змін та явищами апоптозу протокового епітелію викликаних тривалою дією етанолу та продукту його окислення – ацетальдегіду. Повного відновлення структури не відбувалось. Розділ 4 містить 10 рисунків, завершується аргументованим підсумком та переліком

публікацій автора.

У Розділі 5 на 18 сторінках рукопису (*стор. 119-136*) представлено морфометричну характеристику слинних залоз щурів у нормі та при хронічній інтоксикації етанолом. Автор підкреслює, що на ранніх термінах спостереження визначається розширення венул, що підтверджується збільшенням зовнішнього діаметру та діаметру просвіту, причому із зменшенням товщини судинної стінки. Із 12 доби спостерігається тенденція до відновлення метричних показників, але ж спостерігається набряк судин, про що свідчить збільшення товщини судинної стінки, яке поступово зникає до кінця експерименту. Нормалізація показників до 30 доби не визначається. Розділ 5 містить 7 таблиць, завершується підсумком та переліком публікацій автора.

Розділ 6 на 7 сторінках рукопису (*стор. 137-143*) розкриває кореляційний аналіз морфометричних показників піднижньощелепних залоз щурів при хронічній інтоксикації етанолом. Встановлено, що діагностичними критеріями для оцінки функціонального стану піднижньощелепних залоз щурів після дії етанолу є залежність зовнішнього діаметру, діаметру просвіту та висоти епітеліоцитів на 12-ту добу у всіх паренхіматозних компонентах, що відповідає формуванню хронічної алкогольної залежності у щурів. Розділ 6 теж завершується підсумком та переліком публікацій автора.

У частині рукопису дисертації «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» (Розділ 7), викладеному на 12 сторінках (*стор. 144-155*) всебічно і детально обговорено отримані результати. Автор проводить аналіз і узагальнення результатів дослідження з отриманням різнобічних даних, які суттєво розширюють і поглиблюють знання щодо закономірності морфофункціональної характеристики слинних залоз щурів у нормі та при хронічній інтоксикації етанолом. У підсумку до цієї частини рукопису автор зазначає, що далеко не всі аспекти, що стосуються морфології піднижньощелепної залози щурів, були з'ясовані. Проте основні з них у підсумку роботи намічено і, окрім того, указано напрямки та способи їх вирішення з подальшою перспективою.

По мірі викладення розділу автор вступає в наукову дискусію з іншими дослідниками, порівнює свої результати з їхніми даними, що свідчить про обізнаність здобувача в питаннях структурної організації піднижньощелепних залоз щурів за умов фізіологічної норми та при хронічній інтоксикації етанолом. Хоча в окремих моментах можна було би більш активно наголосити на пріоритетності власних результатів і висновків, вступити в більш гостру дискусію з іншими авторами. Розділ 7 містить 5 рисунків.

У цілому, вірогідність наведених результатів дисертаційного дослідження обґрунтована тим, що всі положення, висновки і практичні рекомендації

дисертаційної роботи сформульовані на підставі аналізу одержаних результатів з використанням великого за обсягом експериментального матеріалу, підпорядковані вирішенню актуальної проблеми, відповідають поставленим завданням дослідження та мають наукову й практичну цінність.

Висновки у кількості 5 (*стор. 156-158*), які сформулював автор, логічно випливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають меті та завданням дослідження, побудовані за змістом дисертації. Водночас, висновки достатньо широко висвітлені в наукових публікаціях здобувача.

Бібліографічний опис використаних джерел подано автором у порядку посилення на 25 сторінках рукопису (*стор. 159-183*). Із контент-аналізу джерельної бази рецензованої роботи випливає, що вона містить широкий спектр (224) як сучасних так і класичних (фундаментальних) джерел наукової літератури, з яких: 150 – подано кирилицею та 74 – латиницею.

Бібліографічний опис використаних джерел оформлений з урахуванням Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилення. Загальні положення та правила складання» одним зі стилів, віднесених до рекомендованого переліку стилів з розміщенням їх у структурі рукопису дисертації відповідно “Вимог до оформлення дисертації”, затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Завершують рукопис Додатки до рукопису дисертації, які теж оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року (*стор. 184-209*).

У своїй дисертаційній роботі Шевченко К.В. дотримується принципів академічної доброчесності, що підтверджується високою унікальністю (73 %) та відсутністю плагіату в рукописі згідно експертного висновку комісії з виявлення та запобігання академічному плагіату ПДМУ.

6. Зауваження і побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на редакційні та технічні огріхи, механічні помилки, що вкралися при оформленні рукопису дисертації та вказані рецензентом по ходу тексту рукопису і на полях. Деякі з них мають дискусійний характер.

Дозвольте зупинитися конкретно на розділах роботи:

1. У «Анотації»:

– на *стор. 11-12* при поданні бібліографії джерел як збірників матеріалів наукових форумів необхідно вказати місце їх проведення та дату;

2. У «Вступі»:

– абрєвіатурні скорочєння в поодиноких випадках (*стор. 36*) випєреджають їх перше позначєння.

3. У «Розділі 2»: вимагають нумєрації 7 формул на *стор. 59-60*.

4. У «Розділі 3»:

– цифрові позначєння на рисунках 3.1-3.38 розділу доцільно було наносити більш контрастним кольором відносно фону рисунків;

– на *стор. 80, Розділ 3* необхідно коригувати в одну (!!!) експлікацію до рис. 3.17 (А,Б) та нанести позначки “А” і “Б” на самих рисунках;

5. У «Розділі 5»:

– при повторному посиланні у тексті рукопису дисертації на додатки, як то «додаток В2» слід писати «див. додаток В2» (*стор.140*) ; «додаток В3» слід писати «див. додаток В3» (*стор.141*).

Слід зазначити, що вищєвказані зауваження та рекомендації не носять принципового характеру і не зменшують наукової цінності роботи.

Водночас, по ходу рецензування рукопису, виникли кілька запитань, а саме:

- 1.) Про що свідчить розширення венул на 5 добу спостереження?
- 2.) Чим Ви поясните появу слизових клітин у кінцевих відділах на 30-у добу спостереження?
- 3.) Про що, на Вашу думку, свідчить збільшення кількості лейкоцитів протягом експерименту?

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці. На наш погляд, результати дисертації щодо морфофункціональної характеристики слинних залоз щурів у нормі та при хронічній інтоксикації етанолом можуть бути використані у навчальному та науковому процєсах на кафедрах стоматології, анатомії, гістології, фізіології, нейрофізіології, патологічної анатомії тощо. Одержані відомості можуть послужити базою для розробки нових підходів щодо ефективного лікування та профілактики порушень, що виникають у великих слинних залозах при хронічній інтоксикації етанолом. Вважаю доцільним більш широке опублікування результатів дослідження не тільки в профільних фахових виданнях, але й у відповідних клінічних журналах. Використання сучасних методик, новизна матеріалу та висока якість ілюстративного матеріалу, дають підстави для використання матеріалів дисертації

при написанні монографій, підручників та навчальних посібників з відповідної тематики.

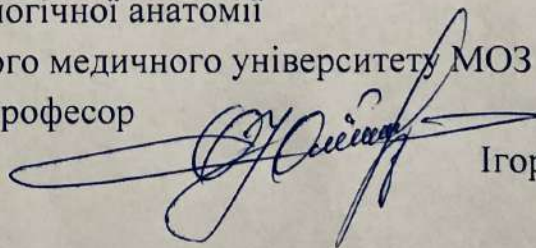
8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота ШЕВЧЕНКА Костянтина Васильовича „Морфофункціональна характеристика слинних залоз щурів в нормі та при хронічній інтоксикації етанолом” (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Єрошенко Галина Анатоліївна) є самостійним, завершеним науковим дослідженням, що містить нове вирішення актуального наукового завдання щодо вивчення структурної організації піднижньощелепних залоз щурів за умов фізіологічної норми та при хронічній інтоксикації етанолом.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота здобувача ШЕВЧЕНКА Костянтина Васильовича „Морфофункціональна характеристика слинних залоз щурів в нормі та при хронічній інтоксикації етанолом”, за актуальністю, методичним рівнем виконання, використанням сучасних методів дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків, а також оригінальністю текстових даних (відсутністю порушення академічної доброчесності) відповідає вимогам пп. 10, 11 “Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 р., із врахуванням змін згідно Постанов Кабінету Міністрів України № 979 від 21.10.2020 р. та № 608 від 09.06.2021 р., щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «09 – Біологічні науки» за спеціальністю «091 – Біологія» спеціалізацією «14.03.01 – нормальна анатомія», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Професор кафедри патологічної анатомії
Буковинського державного медичного університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Ігор ОЛІЙНИК

27 вересня 2021 року.

Підпис доктора медичних наук, професора І.Ю. Олійника засвідчую:

Вчений секретар Буковинського державного
медичного університету



Іван ПАВЛУНИК