

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Олійника Ігоря Юрійовича, професора кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету МОЗ України на дисертаційну роботу КРАМАРЕНКА Дениса Руслановича „Морфофункціональна характеристика великих слинних залоз щурів в нормі та після дії метакрилату”, подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 44.601.013 при Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України, що утворена наказом МОЗ України від 24.12.2020 року № 1555 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація 14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія)

Актуальність теми дисертації. На фоні загальної тенденції до “старіння” населення все частішою стає потреба протезування. При цьому доказано, що низка речовин, які використовуються у медицині, здатна мігрувати з полімерних матеріалів та може призвести до розвитку різних патологічних станів з ураженням органів і структур. Саме з позицій токсикологічної оцінки полімерних матеріалів медичного призначення першочерговим завданням є розробка адекватних методик їх дослідження щодо конкретного призначення з урахуванням характеру і тривалості контакту полімерного виробу з організмом людини.

Як базис для виготовлення зубних протезів із достатньо широким застосуванням у стоматології, що зумовлено їх високими експлуатаційними показниками, знайшли метакрилати. Однак відомим недоліком метакрилатів є токсичний ефект, викликаний метиловим ефіром метакрилової кислоти, що проявляється при його високих дозах. Великі слинні залози забезпечують адекватне зволоження слизової оболонки порожнини рота. Проте доведено, що при користуванні протезами, у хворих часто виникають скарги на ксеростомію. Серед доступних джерел наукової літератури наявними є роботи щодо вивчення дії мономеру метакрилату на слизову оболонку порожнини рота. Водночас, ще недостатньо досліджень присвячено впливу ефіру метакрилової кислоти на стан органів за межами ротової порожнини.

Зважаючи на вищевикладене, проведене Крамаренко Д.Р. наукове дослідження з вивчення особливостей морфофункціональних характеристик великих слинних залоз щурів в нормі та після дії метакрилату є актуальним і таким що повністю відповідає запитам теоретичної та практичної медицини.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження є фрагментом двох науково-дослідних тем кафедри гістології, цитології та ембріології Української медичної

стоматологічної академії МОЗ України: "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 0119U2925). Автор є співвиконавцем даних робіт. Тема дисертаційної роботи затверджена рішенням проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (протокол № 3 від 19.06.2017 р.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертація Крамаренка Д.Р. виконана на високому методичному рівні. Автор використав інформативні методи досліджень: гістологічний; серійних напівтонких зрізів; морфометричний; електронно-мікроскопічний; статистичний. Мета і завдання, які поставлені для її досягнення, сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках.

Дисертант послідовно і логічно виклав встановлені факти, підтвердив їх ілюстративним (мікрофотографії гістологічних препаратів і електронограм, рисунки-схеми) та численним цифровим матеріалом (таблиці із статистично опрацьованими цифровими даними), що сукупно є доказово-документальним підтвердженням проведених досліджень, полегшують сприйняття матеріалу, підкреслюють високу ступінь обґрунтованості дисертаційних положень, формують уяву щодо морфофункціональних характеристик великих слинних залоз щурів в нормі та після дії метакрилату.

Достовірність отриманих результатів базується на достатній кількості матеріалу дослідження: 60 статевозрілих безпородних щурах-самцях масою (124 ± 20) г з їх поділом на 2 групи: контрольну (14 тварин) та експериментальну ($23 + 23 = 46$ тварин). Робота виконана з дотриманням біоетичних норм, про що свідчить витяг з протоколу засідання комісії з етичних питань та біоетики Української медичної стоматологічної академії МОЗ України № 178 від 24.12.2019 року. Вміст наукової роботи з її обґрунтуванням та кількістю ілюстративного матеріалу вважаю достатніми для узагальнень і висновків, що містяться в рукописі дисертації.

Висновки і практичні рекомендації логічно базуються на основних положеннях роботи та відповідають поставленим завданням дисертаційного дослідження.

Таким чином, є всі підстави стверджувати, що автором досягнуто

очевидного прогресу в пізнанні особливостей морфологічної організації великих слинних залоз щурів у нормі та після дії метакрилату.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Автором уперше з використанням комплексу морфологічних, гістохімічних і морфометричних методів дослідження встановлено особливості змін структурних компонентів піднижньощелепних слинних залоз щурів після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти, які проявляються посиленням функціональної активності епітеліоцитів у ранні терміни спостереження, а в пізні – пригніченням секреції. Вже у ранні терміни експерименту визначено розлади гемомікроциркуляції, які проявляються звуженням просвітів артеріол, дилатацією та нерівномірним кровонаповненням емкісної ланки гемомікроциркуляторного русла, запустінням просвітів капілярів.

Спираючись на комплексну морфологічну оцінку дисертантом сформульовано метричні критерії реактивних змін кінцевих відділів, системи вивідних проток та гемомікроциркуляторного русла часточок піднижньощелепних залоз щурів після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти, що поглиблює розуміння відомих у клінічній стоматології захворювань і синдромів, які супроводжуються дисфункцією слинних залоз.

Автором розширено знання щодо особливостей структурної організації та перебудови місцевого захисного бар'єру великих слинних залоз, який включає периацинарні і перипротокові асоціації лейкоцитів у нормі та під впливом хронічного подразника в порожнині рота, зміни кількісного складу яких відображають ступінь антигенного навантаження і адекватність захисних реакцій. Упродовж спостереження здобувачем встановлено збільшення кількості усіх вивчених клітин, що свідчить про напруженість місцевого імунного бар'єру у відповідь на дію 1 % ефіру метакрилової кислоти.

Практичне значення результатів дослідження. Отримані Крамаренко Д.Р. нові наукові дані щодо особливостей будови часточок піднижньощелепних слинних залоз у нормі та за умов впливу 1 % ефіру метакрилової кислоти сприяють удосконаленню як профілактики, так і прогнозування, діагностики змін слизової оболонки порожнини рота під час звикання до протезу та визначення ефективності консервативних, хірургічних чи ортопедичних втручань. Результати дослідження підкреслили важливість вивчення структурного забезпечення адекватного слиноутворення для практичної медицини та обґрунтовують доцільність пошуку нових комплексних медикаментозних методів лікування дисфункції слинних залоз і розробки діагностичного алгоритму вивчення біоптатів слинних залоз для морфологічної експрес-діагностики при патологічних процесах, дають змогу добору комплексу антиксеростомічної терапії за умови уражень слинних залоз та слизової

оболонки порожнини рота.

Визначені здобувачем особливості структурних змін окремих елементів структурно-функціональних одиниць великих слинних залоз після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти дозволяють запропонувати нові підходи до патогенетичного лікування дисфункції слинних залоз у клініці, а отримані дані можуть бути використані вченими-морфологами для подальшого вивчення змін структурної організації великих слинних залоз при патологічних станах.

Основні положення та висновки дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес, науково-дослідну та лікувальну роботу 6 (шести) кафедр закладів вищої медичної освіти України у Дніпрі, Івано-Франківську, Львові, Тернополі та Харкові. Акти впровадження включені автором у *Додаток Б* рукопису дисертації.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Здобувач достатньо висвітлив основні положення дисертації в 14 наукових працях, з яких: 10 статей опубліковано у фахових наукових виданнях України (із них 4 статті – у виданні, включеному до переліку міжнародної наукометричної бази Web of Science; 1 стаття – одноосібна.); 1 стаття – у закордонному рецензованому науковому виданні, що індексується в наукометричній базі Scopus; 3 роботи у матеріалах наукових конгресів і конференцій.

Основні положення дисертаційної роботи на етапах виконання доповідались автором на двох науково-практичних конференціях (Вінниця, 2017; Полтава, 2019) та VII конгресі наукового товариства АГЕТ України (Одеса, 2019).

Оцінка змісту та оформлення дисертації, аналіз її розділів. Рукопис дисертації Крамаренка Д.Р. викладено українською мовою на 174 сторінках комп'ютерного тексту (з них – 122 сторінки основного тексту), оформлений згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 та включає наступні складові: анотації, список публікацій автора, зміст, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, розділ з описом матеріалу та методів дослідження, два розділи власних досліджень, розділ з аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновки і практичні рекомендації, список використаних джерел літератури та додатки. Рукопис дисертації ілюстровано 51 рисунком та 8 таблицями.

В *анотаціях* (стор. 2-12), поданих українською та англійською мовами, коротко відображені основні положення дисертаційної роботи.

У *“Вступі”* (стор. 16-22) здобувач обґрунтував актуальність проведеного дослідження, сформулював мету та завдання дослідження; визначив об'єкт та предмет дослідження; аргументовано зазначив 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.

Звертає на себе увагу достатня чисельність публікацій автора за темою дисертації у фахових та закордонних наукових виданнях (11) та широке впровадження результатів дослідження.

У **Розділі 1** “Огляд літератури”, викладеному на 32 сторінках (*стор. 23-54*), здобувач послідовно і аргументовано приводить відомі погляди науковців щодо гістофізіології слинних залоз змішаної секреції в нормі та їх структурної перебудови після впливу метакрилату. У трьох підрозділах детально подано: сучасні уявлення про особливості структурної організації слинних залоз змішаної секреції (*підрозділ 1.1*); дані щодо використання метилового ефіру метакрилової кислоти в сучасній стоматології (*підрозділ 1.2*); вплив метилового ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан органів порожнини рота (*підрозділ 1.3*). В огляді літератури автором подано різні точки зору, що представлені в науковій літературі та обґрунтовано мету дослідження, а також окреслено дискусійні питання, або такі, що не знайшли достатнього висвітлення в літературі. У цілому, розділ свідчить про високу обізнаність автора з літературою щодо даної проблеми та вміння доступно узагальнити й подати матеріал. З огляду літератури випливають ті невивчені питання, які дисертант виніс як завдання свого дослідження та які знайшли відображення в його публікаціях.

З перших абзаців **Розділу 2** “Матеріал і методи” (*стор. 55-60*) 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 описано методи дослідження (*підрозділ 2.2*). Всі методи дослідження, внесені до Розділу 2 рукопису дисертації вдало поєднані між собою, прописані у розділі чітко і лаконічно та відповідають поставленим меті й завданням роботи. Слід підкреслити творчий підхід Крамаренка Д.Р. щодо вирішення поставлених завдань. Розділ 2 містить 1 таблицю і 5 формул.

Розділи 3 – 4 (*стор. 61-118*) на 58 сторінках містять послідовне і логічне викладення власних результатів дослідження дисертанта відповідно до поставлених мети та завдань дослідження.

Розділ 3 рукопису дисертації (*стор. 61-94*), представлений на 34 сторінках, розкриває результати досліджень щодо морфофункціональної характеристика паренхіматозних компонентів піднижньощелепних залоз щурів контрольної групи та після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти. У двох підрозділах подані: структурна організація паренхіми піднижньощелепної залози щурів контрольної групи та після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти (*підрозділ 3.1*) та

морфометрична характеристика паренхіми піднижньощелепної залози щурів контрольної групи та після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти (*підрозділ 3.2*). Розділ містить 26 рисунків, 4 таблиці, завершується узагальнюючим підсумком та переліком праць здобувача, в яких опубліковано дані результати.

У **Розділі 4** на 24 сторінках рукопису (*стор. 95-118*) розкрито морфофункціональну характеристику стромальних компонентів піднижньощелепних залоз щурів контрольної групи та після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти з виокремленням у двох підрозділах: опису структурної організації строми піднижньощелепної залози щурів контрольної групи та після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти (*підрозділ 4.1*) та особливостей морфометричної характеристики строми піднижньощелепної залози щурів контрольної групи та після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти (*підрозділ 4.2*). Розділ 4 ілюстровано 18 рисунками і 3 таблицями. Розділ теж завершується аргументованим підсумком та переліком опублікованих робіт автора.

У **Розділі 5** рукопису дисертації «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», викладеному на 16 сторінках (*стор. 119-134*) здобувачем всебічно і детально обговорено отримані результати, наголошено на новизні і практичній значущості отриманих власних даних. Автор проводить аналіз і узагальнення результатів дослідження, які суттєво розширюють і поглиблюють знання щодо морфологічної характеристики великих слинних залоз щурів як за умов норми, так і після дії пошкоджуючого чинника. Даний розділ повністю відображає положення, які сформульовані і обґрунтовані у двох розділах (3 і 4) власних досліджень рукопису. По мірі викладення розділу дисертант вступає в наукову дискусію з іншими дослідниками, порівнює свої результати з їхніми даними, що свідчить про його обізнаність в питаннях морфофункціональної характеристики великих слинних залоз щурів у цілому та питаннях дії метилового ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан органів зокрема. Розділ містить 7 узагальнюючих рисунків.

На підставі отриманих даних дисертантом **сформульовано 5 висновків** (*стор. 135-137*), які завершують наукове дослідження, науково обґрунтовані, логічно випливають з одержаних результатів, відповідають меті та завданням дослідження, побудовані за змістом дисертації та достатньо широко висвітлені в наукових публікаціях Крамаренка Д.Р. Водночас автором висловлено дві інформативних, науково значимих практичних рекомендації щодо використання одержаних результатів у практиці.

Бібліографічний опис використаних джерел подано здобувачем у порядку посилань по ходу тексту рукопису на 27 сторінках рукопису (*стор. 138-164*). Із контент-аналізу джерельної бази рецензованої роботи випливає, що вона містить достатній спектр (**260**) як сучасних так і класичних (фундаментальних)

джерел наукової літератури, з яких: 181 джерело – подано кирилицею та 79 – латиницею. Бібліографічний опис використаних джерел оформлений з урахуванням Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання» за Ванкуверським стилем, віднесеним до рекомендованого переліку стилів з розміщенням 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 (стор. 165-174), які теж оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Дотримання принципів академічної доброчесності. Українська медична стоматологічна академія має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Українській медичній стоматологічній академії текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Крамаренко Дениса Руслановича «Морфофункціональна характеристика великих слинних залоз щурів в нормі та після дії метакрилату» не містить виявлених текстових та інших запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами, назвами вузів. Виходячи із вищевикладеного дисертант є ерудованим грамотним науковцем, який у своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових недоліків у роботі мною не виявлено, але є такі зауваження:

1. 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.

2. При наявності 5-ох формул у розділі 2 їх доцільно було пронумерувати;

3. На рисунках розділу 3 (3.9, 3.10, 3.11) деякі цифрові позначення зливаються із рисунком (доцільно було виділити іншим кольором чи фоном навкруги цифри);

4. Збільшення на мікрофотографіях 3.7, 4.11 та 4.12 потребує уточнення.

Проте, ці зауваження не носять принципового характеру, не знижують наукової цінності дослідження та його практичної значущості.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні **питання**:

1. Поясніть, будь ласка, чим мотивований Ваш вибір щодо виведення тварин з експерименту саме на 14 та 30 доби від його початку?

2. Секреторні гранули в епітеліоцитах гранулярних проток синтезують калікреїн, який забезпечує місцеві механізми регуляції кровонаповнення судин гемомікроциркуляторного русла. Яка ще роль калікреїну відома Вам за даними наукової літератури?

3. На 14 добу експерименту Вами виявлені явища апоптозу в окремих епітеліоцитах кінцевих відділів. Чим, на Ваш погляд, вони були зумовлені у кінцевих відділах піднижньощелепної слинної залози щура на 14 добу після дії 1 % метилового ефіру метакрилової кислоти?

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці. На нашу думку, результати дисертації щодо особливостей морфологічних змін піднижньощелепних залоз після дії мономера протезного базису можуть бути використані в якості наукового та методологічного підґрунтя для подальшої розробки методів своєчасної діагностики та комплексного лікування протезних сіаладенітів та стоматитів у період адаптації до протезу пацієнтів на терапевтичному та ортопедичному прийомі.

Отримані наукові дані щодо особливості структурної перебудови піднижньощелепних залоз щурів під дією мономера протезного базису доцільно використовувати в навчальному та науково-дослідному процесі кафедр морфологічного, стоматологічного ортопедичного та терапевтичного профілів для поглибленого розуміння механізмів розвитку патологічних змін під дією екзогенного чинника

Вважаю доцільним більш широке опублікування результатів дослідження не тільки у 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.

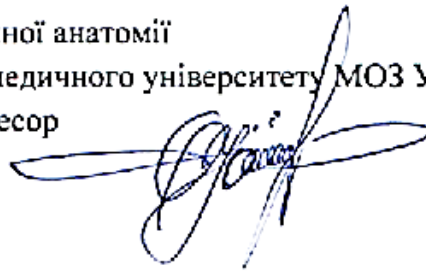
Висновок. Дисертаційна робота Крамаренка Дениса Руслановича „Морфофункціональна характеристика великих слинних залоз щурів в нормі та після дії метакрилату”, яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Єрошенко Галини Анатоліївни, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані дані, які мають велике теоретичне та практичне значення для медицини і в сукупності вирішують важливу наукову задачу – визначення особливостей структурної перебудови піднижньощелепних залоз щурів після дії 1 % ефіру метакрилової кислоти, який викликає розвиток ксеростомії.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота Крамаренка Дениса Руслановича за актуальністю, об’ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів,

обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає пп. 10, 11 “Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року № 167 щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація 14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія”), 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

“01” березня 2021 року.

Підпис доктора медичних наук, професора І.Ю. Олійника засвідчую:
Вчений секретар
Буковинського державного медичного університету
МОЗ України



Іван ПАВЛУНИК