

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора біологічних наук, професора, завідувача кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України Небесної Зої Михайлівни на дисертаційну роботу Бобр Анни Миколаївни на тему «Зміни гістоархітекτονіки і біохімічних параметрів міокарду та селезінки щурів при впливі отрути гадюк виду *Vipera berus*», яка подана до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.133, яка створена згідно наказу ректора за номером № 72 від 25.04.2025 року при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України для розгляду та проведення разового захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Ступінь актуальності обраної теми.

Актуальність даного дослідження визначається нагальною необхідністю поглибленого вивчення впливу отруйних змій на організм людини, що є значною проблемою охорони здоров'я у всьому світі. Щороку від укусів змій помирає від 81 000 до 138 000 людей, а ще близько 400 000 постраждалих мають важкі наслідки, включаючи інвалідність. Отрута змій, зокрема гадюк родини *Vipera berus*, являє собою складну суміш ферментів та білків, склад якої може змінюватися, спричиняючи широкий спектр біологічних ефектів.

Кардіотоксичний вплив зміїної отрути, зумовлений наявністю ферментів, токсинів та інших біологічно активних речовин, може призводити до тяжких уражень серцевого м'яза, порушення ритму, гострої серцевої недостатності та летальних наслідків. Ураження серця нерідко має прихований або відстрочений характер, що ускладнює ранню діагностику та своєчасне лікування. Вивчення патофізіологічних механізмів впливу зміїної отрути на міокард, а також розробка ефективних методів діагностики й терапії кардіотоксичних станів є вкрай актуальним завданням сучасної медицини та токсикології. Це дозволить знизити

рівень ускладнень і смертності при отруєннях токсинами зміїного походження та покращити якість надання медичної допомоги в екстрених ситуаціях.

Отруєння зміїною отрутою є складним патологічним процесом, що має системний характер і впливає не лише на життєво важливі органи, а й на ключові компоненти імунної системи. Селезінка, як центральний імунний орган, виконує важливу роль у формуванні імунної відповіді та фільтрації крові, а її ушкодження внаслідок інтоксикації зміїною отрутою може спричинити імунодефіцитні стани, порушення гемо- та лімфоциркуляції, розвиток генералізованої запальної відповіді або септичних ускладнень. Незважаючи на серйозність цих наслідків, вплив зміїної отрути на імунну систему, зокрема селезінку, залишається недостатньо вивченим. Виходячи з цього актуальним є дослідження морфофункціональних змін у селезінці та імунокомпетентних структурах організму при інтоксикації отрутами тваринного походження, що дозволить удосконалити профілактичні, діагностичні й терапевтичні підходи у клінічній токсикології та імунології.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Бобр Анни Миколаївни, яка присвячена встановленню особливостей морфофункціональних змін серця та селезінки щурів за умов дії отрути гадюк виду *Vipera berus* із застосуванням сучасних методик, актуальна, своєчасна і важлива як з теоретичної так і практичної точки зору.

Оцінка наукового рівня дисертаційної роботи і наукових публікацій здобувачки.

Дисертаційна робота Бобр Анни Миколаївни виконана відповідно до плану наукових досліджень Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної теми: «Особливості патоморфологічних змін внутрішніх органів в умовах дії отруйних та токсичних речовин», (№ держреєстрації 0125U001927), а дисертантка є співвиконавицею вказаної науково-дослідної роботи.

Дослідження проведене з дотриманням високих науково-методологічних стандартів. Обрані авторкою методики дослідження є адекватними для

розв'язання поставлених наукових задач, а застосування статистичних підходів забезпечило надійність і обґрунтованість отриманих результатів. Сформульовані наукові положення та зроблені висновки логічно впливають з матеріалів дослідження і повністю узгоджуються з його метою та завданнями.

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, (з них 3 – у виданнях, що відносяться до міжнародної наукометричної бази Scopus), з яких 4 статті – в наукових фахових журналах України, 2 – одноосібних, 3 публікації у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. В опублікованих працях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи, які свідчать про повноту викладу наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації та достатній рівень їх оприлюднення.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Уперше системно охарактеризовано морфофункціональні зміни серцевого м'яза при дії зміїної отрути на організм, з урахуванням механізмів прямої та опосередкованої кардіотоксичної дії. Виявлено специфічні структурні перебудови стінки серця, порушення мікроциркуляції та клітинної реактивності, що розвиваються внаслідок інтоксикації компонентами зміїної отрути. Встановлено особливості змін біохімічних параметрів за умов дії отрути гадюк виду *Vipera berus*. Отримані результати розширюють уявлення про патогенез кардіотоксичних станів, спричинених отруєннями, і можуть бути використані для удосконалення діагностичних підходів та формування сучасних стратегій лікування серцевих ускладнень при зміїних укусах.

Уперше на експериментальному рівні комплексно досліджено морфологічні та функціональні зміни в селезінці як центральному органі імунної системи за умов дії отрути гадюк виду *Vipera berus*. Встановлено характерні структурні перебудови паренхіми селезінки, включаючи зміни в білій та червоній пульпі, лімфоїдних фолікулах і судинному руслі. Виявлено порушення балансу імунокомпетентних клітин, які свідчать про імуносупресивну або

імунопатологічну дію компонентів зміїної отрути. Визначено зв'язок між інтенсивністю морфологічних змін і впливом токсичного агента, що дозволяє глибше зрозуміти патогенез системної імунної відповіді. Отримані результати розширюють наукове уявлення про механізми дії тваринних токсинів на органи імунної системи та можуть слугувати основою для вдосконалення методів профілактики і лікування токсико-індукованих імунних порушень.

Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Ступінь наукової обґрунтованості дисертаційного дослідження підтверджується обсягом експериментального матеріалу, достатністю проведених досліджень, доцільним вибором методологічних підходів та ефективних, інформативних методів аналізу. Отримані результати достовірно підтверджені статистичною обробкою даних. Матеріали дисертації наочно представлені у вигляді мікрофотографій, таблиць і діаграм з відповідною цифровою статистикою, що свідчить про доказовість дослідження, полегшує сприйняття результатів і підкреслює високий рівень наукової вмотивованості положень роботи. Висновки є логічно виведеними, ґрунтуються на отриманих результатах і повністю відповідають сформульованим завданням.

Наукова обґрунтованість представленого дисертаційного дослідження не викликає сумнівів і підтверджується значним обсягом отриманого експериментального матеріалу, достатністю проведених спостережень, а також доцільним і професійним вибором методологічних підходів. Авторка використала сучасні, інформативні методи аналізу, що дали змогу повноцінно розв'язати поставлені наукові завдання. Вірогідність отриманих результатів підтверджується коректною статистичною обробкою даних. Матеріали роботи логічно структуровані й наочно подані у вигляді мікрофотографій, таблиць і діаграм, що не лише підкреслює доказову базу дослідження, а й значно полегшує сприйняття результатів. Сформульовані авторкою висновки є обґрунтованими, послідовними та повністю відповідають меті й завданням дослідження.

Встановлено повну відповідність змісту дисертаційної роботи темі наукової роботи. Обраний науковий напрям чітко реалізований через систему дослідницьких завдань, а отримані результати мають безпосереднє відношення до окресленого предмета вивчення. Це свідчить про продуману наукову концепцію дослідження та його завершеність.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Здобувач продемонстрував високий рівень володіння сучасною методологією наукових досліджень і здатність комплексно вирішувати поставлені наукові завдання. У роботі успішно застосовано широкий арсенал методів – морфологічних, морфометричних та біохімічних, що дозволило всебічно охарактеризувати зміни мікроскопічної організації, функціонального стану серця та селезінки та їх біохімічних параметрів після введення отрути гадюк виду *Vipera berus*. Це свідчить про глибоке розуміння дослідницею принципів наукового аналізу, належне оволодіння експериментальними методами та вміння інтегрувати різнопланові результати у межах єдиної наукової концепції.

Тому вважаю, що поставлені наукові завдання авторкою виконані на високому методологічному рівні, а Бобр Анна Миколаївна є самостійним науковцем, що оволоділа необхідними компетентностями рівня доктора філософії.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Результати проведеного дослідження поглиблюють уявлення про патогенетичні механізми кардіотоксичної дії зміїної отрути, зокрема щодо морфологічних, мікроциркуляторних і функціональних змін у серці. Отримані дані можуть бути використані для обґрунтування нових напрямів профілактики та лікування кардіотоксичних ускладнень при отруєннях біологічного походження.

Проведене дослідження суттєво доповнює наукові уявлення про патогенетичні механізми дії зміїної отрути на органи імунної системи, зокрема

селезінку як ключовий імунний орган. Встановлені морфологічні, мікроциркуляторні та біохімічні зміни дозволяють глибше зрозуміти механізми токсичного ураження лімфоїдної тканини, що лежить в основі розвитку імунодефіцитних станів або надмірної запальної відповіді. Отримані результати створюють наукове підґрунтя для подальших досліджень у галузях токсикології, імунології, гістопатології, кардіології та фармакології та експериментальної медицини.

Основні положення та висновки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу на кафедрах оперативної хірургії з топографічною анатомією; гістології, цитології та ембріології; гістології та ембріології, біохімії вищих навчальних закладів України.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота Бобр Анни Миколаївни викладена українською мовою і має структуру у відповідності до сучасних вимог. Експериментальне дослідження проведено на білих статевозрілих щурах – самцях. Обрані методи дослідження: гістологічний, морфометричний, біохімічний, статистичний дозволили досягти поставленої мети та вирішити завдання дисертації. Дисертацію викладено на 177 сторінках машинописного тексту, включає 34 рисунки та містить 4 таблиці. Наукова робота складається із анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, та додатків. Список використаної літератури включає 198 джерел.

У «Анотаціях», поданих українською та англійською мовами, коротко викладено ключові положення дисертаційного дослідження.

У «Вступі» авторка послідовно та аргументовано викладає актуальність обраної наукової проблематики, обґрунтовуючи необхідність вивчення морфологічних і біохімічних змін у серці та селезінці щурів під впливом отрути гадюк виду *Vipera berus*. У цьому розділі чітко сформульовано мету й завдання дослідження, окреслено наукову новизну й практичне значення одержаних

результатів, а також наведено відомості про апробацію матеріалів дисертації та відповідні публікації здобувачки.

В першому розділі «Морфологічні та біохімічні зміни серця та селезінки при дії стресорних факторів (огляд літератури)» авторка проводить детальний аналіз вітчизняних та зарубіжних літературних першоджерел щодо особливостей впливу отрути гадюк на показники гомеостазу ссавців; механізмів ураження серця за умов дії різних пошкоджуючих факторів; впливу стресорних агентів на структурні та біохімічні перебудови селезінки.

В другому розділі «Загальна методика й основні методи досліджень» авторка описує об'єкт дослідження, методи обробки отриманого матеріалу, що був необхідний для досягнення поставлених завдань. Матеріалом для дослідження були серця та селезінка тварин інтактною та експериментальних груп. Утримання та маніпуляції з тваринами проводились у відповідності до існуючих вимог та положень України та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та Закону України №3447 “Про захист тварин від жорстокого поводження” IV від 21.02.2006 р.

У третьому розділі – «Біохімічні зміни серця та селезінки щурів за умов впливу отрути гадюк виду *Vipera berus*» – авторка аналізує основні порушення біохімічної рівноваги в тканинах під впливом зміїної отрути. Наведені дані свідчать про глибокі метаболічні зрушення в серці та селезінці, які підтверджують токсичну дію отрути на органи-мішені. Результати подані з використанням статистичного аналізу, таблиць та графіків.

У четвертому розділі «Морфологічні зміни структурних компонентів серця та селезінки щурів при дії отрути гадюк виду *Vipera berus*» детально описані результати комплексного мікроскопічного вивчення стану структурних компонентів серця та селезінки при впливі отрути гадюки виду *Vipera berus berus* та гадюки *Vipera berus nikolskii*. Розділ ілюстрований високоінформативними мікрофотографіями.

У п'ятому розділі «Морфометричний аналіз гістологічних змін серця та селезінки щурів на тлі дії отрути гадюк виду *Vipera berus*» представлено результати оцінки ширини кардіоміоцитів та ендомізію у міокарді контрольної та експериментальних груп; оцінки співвідношення площі білої та червоної пульпи у паренхімі селезінки, кількості макрофагів з включеннями ліпофусцину контрольної та експериментальних груп.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертантка здійснює глибокий аналіз отриманих експериментальних даних, логічно структуруючи матеріал за основними етапами проведеної роботи. Здобуті результати узагальнено та порівняно з даними актуальних літературних джерел, що дало змогу обґрунтувати наукову новизну та підтвердити достовірність отриманих висновків.

Висновки, наведені в дисертації, логічно завершують наукову роботу, відповідають сформульованим завданням та відображають новизну й практичне значення дослідження. Вони обґрунтовані результатами, отриманими дисертанткою в ході виконання роботи.

Список використаної літератури включає 198 джерел на які є посилання у роботі, оформлені згідно вимог.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати, наведені у дисертаційній роботі та відповідних наукових публікаціях, мають практичну цінність і рекомендовані до використання у науково-педагогічній діяльності при написанні монографій, підручників та навчальних посібників. Отримані дані можуть бути застосовані у навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів під час викладання курсів гістології, цитології, ембріології, патологічної анатомії, імунології, кардіології та біохімії.

Отримані в ході дослідження результати мають як теоретичне, так і практичне значення, що підтверджує їхню доцільність для впровадження у роботу відповідних лікувально-профілактичних закладів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зміст дисертації повністю відповідає заявленій темі і розкриває її основні аспекти. Робота виконана українською мовою та оформлена відповідно до чинних вимог. Загальна оцінка дисертаційної роботи Бобр Анни Миколаївни є позитивною, проте, слід відмітити деякі недоліки і побажання:

1. Розділ «Огляд літератури» дещо перевантажений скороченнями та аббревіатурами, що утруднює загальне сприйняття матеріалу.
2. Висновки доволі розгорнуті, тому доцільно було б їх частково скоротити та переформулювати для більш лаконічного подання інформації.
3. У тексті дисертації допущені окремі неточності стилістичного, орфографічного та комп'ютерного характеру.

При аналізі дисертаційної роботи виникло декілька запитань, переважно дискусійного характеру, на які хотілося б почути відповідь дисертантки:

1. Поясніть будь ласка з чим пов'язана поява пінистих макрофагів у селезінці дослідних тварин за умов впливу отрути гадюк виду *Vipera berus*?
2. Обґрунтуйте, в якому компоненті міокарду експериментальних груп тварин були більш виражені альтеративні зміни: паренхіматозному, стромальному чи судинному компонентах?

Вказуючи на існуючі незначні недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності не знижують наукової цінності практичного і теоретичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків дисертації.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. Під час аналізу матеріалів дисертації Бобр Анни Миколаївни та її наукових публікацій не було виявлено порушень академічної доброчесності, плагіату, фальсифікацій або інших недоліків. Виявлені збіги пов'язані з власними публікаціями авторки, загальноприйнятими термінами та виразами, при цьому всі цитати мають відповідні посилання на першоджерела.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Бобр Анни Миколаївни на тему «Зміни гістоархітекτονіки і біохімічних параметрів міокарду та селезінки щурів при впливі отрути гадюк виду *Vipera berus*», яка присвячена вирішенню наукового завдання, що полягає у встановленні особливостей морфофункціональних змін структурних компонентів серця та селезінки за умов дії отрути гадюк виду *Vipera berus*. За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, методичним і теоретичним рівнем, достатністю і повнотою опублікування результатів, апробації на наукових форумах різного рівня, достовірністю висновків, науковою новизною, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року (зі змінами) та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12 січня 2017 року № 40, а її авторка Бобр Анна Миколаївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:
доктор біологічних наук, професор,
завідувач кафедри гістології та ембріології
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України

Зоя НЕБЕСНА

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

