

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри морфології, доктора біологічних наук, професора Сумського державного університету Бумейстер Валентини Іванівни на дисертаційну роботу аспірантки Бобр Анни Миколаївни на тему: «Зміни гістоархітекτονіки і біохімічних параметрів міокарду та селезінки щурів при впливі отрути гадюк виду *Vipera berus*», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.133, що утворена згідно наказу ректора Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 72 від 25 квітня 2025 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Змії займають унікальне місце серед отруйних тварин, оскільки їхня отрута складається зі складної суміші ферментів та білків, які можуть викликати різні патологічні зміни в організмі. Вплив цієї отрути варіюється залежно від виду, віку, статі та факторів навколишнього середовища, що призводить до різноманітних токсичних ефектів. Зокрема, вплив компонентів отрути на серцево-судинну та імунну системи викликає значні занепокоєння, потенційно призводячи до гемостатичних порушень, ендотеліальної дисфункції, кардіотоксичності та системного запалення.

Хоча існують широкі міжнародні дослідження, способи, якими отрута змій роду *Vipera* пошкоджує певні внутрішні органи, особливо серце та селезінку, досі недостатньо вивчені. Ця нестача розуміння особливо очевидна щодо морфофункціональних змін на світлооптичному та біохімічному рівнях.

Відсутність даних щодо впливу токсинів *Vipera berus berus* та *Vipera berus nikolskii* на кровоносну та імунну системи підкреслює важливість цього дослідження.

Все вищевикладене обумовлює актуальність дисертаційної роботи Бобр Анни Миколаївни, яке має на меті поглиблення розуміння патогенезу,

поліпшення ранньої діагностики та розробку ефективних підходів до лікування постраждалих від укусів змій.

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

Дисертаційне дослідження здійснене відповідно до планів наукових досліджень Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії: «Особливості патоморфологічних змін внутрішніх органів в умовах дії отруйних та токсичних речовин» (номер державної реєстрації 0125U001927), а її авторка є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Зібрані дані базуються на достовірній вибірці, що складається з трьох груп експериментальних тварин: контрольної та двох експериментальних груп. Одна експериментальна група отримувала внутрішньочеревно ін'єкції отрути *Vipera berus berus*, тоді як іншій експериментальній групі внутрішньочеревно вводили отруту *Vipera berus nikolskii*.

Автор використовувала сучасні методи дослідження та подальший статистичний аналіз. Кількість експериментальних тварин, різноманітність застосованих морфологічних методів та обсяг проведених разом досліджень свідчать про достовірність отриманих результатів.

За допомогою біохімічних, гістологічних, гістохімічних та електронно-мікроскопічних методів у цій дисертації визначено морфологічні та біохімічні зміни в серці та селезінці щурів, які зазнали впливу отрути гадюки виду *Vipera berus*. Статистичні методи були використані для забезпечення репрезентативності результатів. Обсяг досліджень автора підтверджує достовірність цих результатів.

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол № 7 від 27.05.2024 та протокол

№ 5 від 16.04.2025) засвідчено дотримання етичних принципів при виконанні дисертаційного дослідження Бобр Анни Миколаївни на тему: «Зміни гістоархітекτονіки і біохімічних параметрів міокарду та селезінки щурів при впливі отрути гадюк виду *Vipera berus*».

Наукова новизна результатів дослідження.

У ході дослідження вперше встановлено, що при дії отрути *V. b. berus* спостерігаються порушення у всіх шарах серцевої стінки: в епікарді — збільшення колагенових волокон і потовщення судин; у міокарді — набряк, дезорганізація й некроз м'язових волокон, втрата поперечної посмугованості, зростання кількості активних фібробластів і розвиток фіброзу; в ендокарді — десквамація ендотелію та активація фібробластів. У селезінці зафіксовано дезорганізацію білої пульпи, розмитість крайової зони, збільшення кількості лімфобластів у гермінативних центрах; у червоній пульпі — ділянки деструкції, геморагії, апоптоз лімфоцитів, стази еритроцитів.

Вперше визначено, що під впливом отрути *V. b. nikolskii* в серці визначається деструкція судин, набряк їх оболонок, фрагментація й некроз м'язових волокон, міоцитоліз, інтенсивна гістіолейкоцитарна інфільтрація, деформація судин з підвищеною проникністю та розвитком геморагій. У селезінці — зростання кількості лімфоїдних вузликів із лімфобластами та мітозами, збільшення Т-лімфоцитів у периартеріальних зонах, потовщення стінок артерій, деструкція ендотелію; у червоній пульпі — накопичення лімфоцитів, макрофагів, плазмоцитів, апоптоз, геморагії, повнокрів'я судин і складж еритроцитів.

На біохімічному рівні в обох органах вперше встановлено зниження рівня протеїнів, зменшення їх молекулярної маси, активація фібриногенолітичних ферментів, утворення аномальних білкових структур і перерозподіл протеаз із колагенолітичною активністю.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Дані, отримані в результаті морфологічних, морфометричних та біохімічних досліджень тканин, зразків крові та гомогенату серця й селезінки

щурів, що зазнали впливу отрути виду *Vipera berus*, показують негативні гістологічні та біохімічні зміни в цих органах. Це відкриття підкреслює необхідність подальших досліджень відповідних коригувальних заходів.

Результати дисертаційного дослідження позитивно впроваджуються в освітню та наукову діяльність різних спеціалізованих кафедр медичних вищих навчальних закладів України.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації та її завершеності в цілому.

Матеріали дисертації викладено українською мовою на 177 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація містить наступні класичні розділи: анотація, вступ, аналітичний огляд наукової літератури, матеріали та методи досліджень, результати досліджень, який включає три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел літератури, додатки. Викладено дані щодо апробації результатів та висвітлення матеріалів дослідження у фахових виданнях.

Дисертаційну роботу проілюстровано 4 таблицями та 34 рисунками. Бібліографія налічує 198 найменувань сучасних літературних джерел (16 кирилицею, 182 латиною), що оформлені за Ванкуверским стилем.

Анотація дисертації представлена українською та англійською мовами, за оформленням, обсягом і змістом відповідає останнім встановленим вимогам, містить список публікацій здобувача.

У **вступі** дисертації висвітлена актуальність теми, вказаний зв'язок роботи з науковою темою кафедри, сформульовані мета та завдання дослідження, означені об'єкт, предмет та методи дослідження, визначені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів і їх впровадження в практику, вказаний особистий внесок здобувача, надані відомості щодо апробації результатів дисертації на наукових форумах та публікацій дисертанта. Вступ викладено на 7 сторінках.

У **першому розділі** дисертації, викладеному на 25 сторінках, наведені результати проведеного здобувачем аналізу даних сучасної наукової

літератури за напрямом дисертаційного дослідження. У трьох підрозділах огляду літератури наведені сучасні дані щодо пояснення особливостей впливу отрути гадюк на показники гомеостазу ссавців. Даний розділ закінчується стислим висновком автора щодо необхідності проведення експериментальних досліджень стосовно вивчення механізмів пошкодження серця та селезінки, які розкриті не в повній мірі і не надають інформації щодо особливостей морфологічних змін органів на світлооптичному та субмікроскопічному рівнях.

У **другому розділі** дисертації автором ґрунтовно викладено методику та основні методи дослідження. Розділ викладений на 14 сторінках та складається з 3 підрозділів. У першому підрозділі описано дизайн експериментального дослідження, вказані групи дослідження. У другому підрозділі детально описані методи дослідження: біохімічні та лабораторні, гістологічні і морфометричні, статистична обробка отриманих даних.

Наступні три розділи власних досліджень відображають основні результати дисертаційної роботи.

У **третьому розділі** дисертації, який викладений на 15 сторінках наведені отримані результати біохімічних змін серця та селезінки. Описано вплив отрут гадюк на тканини серця та селезінки, вказано значне збільшення кількості молекул з низькою молекулярною масою під впливом отрут в двох досліджуваних органах. Розділ ілюстрований 8 рисунками.

Результати досліджень даного розділу дисертації відображені в одній статті журналу (Таїланд), що відноситься до наукометричної бази Scopus та двох тезах науково-практичних конференцій.

Четвертий розділ дисертації складається з шести підрозділів, викладений на 26 сторінках та містить 18 рисунків. У даному розділі дисертант наводить результати експериментального впливу на щурів дослідних груп отрут гадюк виду *Vipera berus berus* та *Vipera berus nikolskii*. Підрозділи присвячені опису гістологічної структури серця та селезінки в нормі, мікроскопічних змін в серці щурів при дії отрути гадюк *Vipera berus* та

морфологічних змін селезінки піддослідних тварин при впливі отрути гадюк даних видів.

Результати досліджень даного розділу дисертації відображені в двох статтях фахового журналу (Україна), що відноситься до наукометричної бази Scopus.

П'ятий розділ дисертації присвячений детальній оцінці дії отрути двох видів гадюк на загальний стан серця та селезінки щурів, було проведено порівняння абсолютних і відносних змінних між контрольною та обома експериментальними групами, що піддавались дії отрут гадюк *Vipera berus berus* та *Vipera berus nikolskii*.

Розділ представлений на 16 сторінках, містить 2 таблиці та 6 рисунків. В його склад входять 4 підрозділи: щодо обробки та оцінки дискретних та безперервних даних підрахунків та вимірювань у серці та селезінці щурів контрольної групи та експериментальних груп з моделюванням гострої інтоксикації двома типами отрут *Vipera berus*.

Результати досліджень даного розділу дисертації відображені в двох статтях фахового журналу (Україна) та одних тезах науково-практичної конференції.

У **шостому розділі** дисертації автором проведено ретельне узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, аналітичне порівняння отриманих результатів з даними інших науковців, які працювали в подібному напрямку з посиланнями на відповідні джерела наукової літератури. Розділ викладений на 15 сторінках.

Висновки дисертаційної роботи є інформативними, логічними, науково обґрунтованими, відповідають меті та поставленим завданням дослідження. Вони являють собою підсумковий синтез отриманих результатів проведеного дослідження і є формулюванням того нового, що привнесено авторкою у вивчення і рішення проблеми.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Список використаної літератури

переважно містить сучасні праці, серед яких більшість – роботи іноземних авторів. Оформлення списку літератури відповідає нормативним документам.

Завершується дисертаційна робота **додатками**, які містять: список публікацій здобувача та відомості про апробацію результатів дисертації із зазначенням форми участі згідно останніх вимог; копії 4 актів впровадження.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

Основні положення дисертаційного дослідження та наукові результати опубліковані у 8 наукових працях, серед яких: 5 наукових статей (з яких 3 – у виданнях, що відносяться до міжнародної наукометричної бази Scopus), 2 – самостійні, а також 3 тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

Публікації повністю висвітлюють результати проведених досліджень. У статтях описано проблематику в загальному вигляді та продемонстровано її зв'язок з важливими науковими та практичними завданнями, проаналізовано сучасні публікації згідно обраної теми. У цих роботах чітко сформульована мета у відповідності до поставлених завдань, викладено основні результати власних досліджень, з повним їх обґрунтуванням, висновками і окреслено перспективи подальших напрацювань у даному напрямку.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Бобр Анни Миколаївни, з застосуванням програми «StrikePlagiarism.com», не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації даних. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспірантки, текст дисертації є оригінальним.

Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Зауваження і побажання, дискусійні питання.

Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог та добре ілюстрована. Принципових зауважень до роботи не маю, але за результатами

аналізу дисертаційної роботи були виявлені наступні недоліки чи, вірніше сказати, побажання:

1. Опис практичного значення результатів дослідження подано надто стисло та у загальних формулюваннях, що не дозволяє повною мірою оцінити прикладну цінність проведеної роботи. Бажано було б розширити та конкретизувати цей розділ.

2. Доцільно було б провести більш цілісний і системний аналіз отриманих результатів із порівнянням їх із відповідними даними, наявними в науковій літературі. Бажано уникати подання цього аналізу у вигляді розрізнених фрагментів, а натомість структурувати виклад так, щоб продемонструвати глибину наукової новизни та значущості проведених досліджень.

3. Висновки дисертаційної роботи подано в надмірно об'ємному вигляді, що ускладнює виокремлення основних результатів дослідження. Доцільно було б лаконізувати їх, зосередивши увагу на ключових наукових положеннях. Крім того, слід зауважити, що висновки не мають обмежуватися констатацією вже згаданих фактів із основної частини роботи — вони мають слугувати логічним підсумком дослідження, підтвердженням його наукової новизни та практичної значущості.

Загальне враження від дисертації позитивне, а вказані недоліки не зменшують науково-теоретичного та практичного значення даної дисертаційної роботи та цінності отриманих результатів, ніяк не зменшують оригінальності, масштабності і значимості дослідження, а лише мають рекомендаційне спрямування.

У порядку наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні уточнюючі запитання:

1. У своїй роботі Ви зазначаєте, що рівень ферментів із молекулярною масою 10–35 кДа, які здатні розщеплювати колаген, суттєво знижується після дії отрути *Vipera berus berus*, тоді як отрута *Vipera berus nikolskii*, навпаки,

спричиняє його підвищення. Як, на вашу думку, можна пояснити такий різноспрямований ефект отруту цих двох підвидів?

2. Які фактори або компоненти отрути *Vipera berus berus* та *Vipera berus nikolskii* зумовлюють відмінності у характері ураження серцевої тканини, зокрема в аспектах активації фіброblastів, судинної проникності, деструкції міокарда та розвитку геморагій?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Представлена на відгук дисертаційна робота Бобр Анни Миколаївни на тему «Зміни гістоархітекtonіки і біохімічних параметрів міокарду та селезінки щурів при впливі отрути гадюк виду *Vipera berus*», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Маєвського Олександра Євгенійовича та доктора медичних наук, професора Гунаса Ігоря Валерійовича у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова є самостійним, завершеним ґрунтовним науковим дослідженням, де отримані наукові результати, сукупність яких вирішує наукове завдання щодо встановлення змін міокарду та селезінки щурів при впливі отрути гадюк виду *Vipera berus*. Авторка досягла поставленої мети дослідження, виконавши усі завдання та дійшовши відповідних висновків.

За актуальністю обраної теми дослідження, поставленими завданнями, репрезентативністю матеріалу, рівнем комплексного методичного підходу, способом вирішення задач, вірогідністю висновків дисертаційна робота Бобр Анни Миколаївни на тему «Зміни гістоархітекtonіки і біохімічних параметрів міокарду та селезінки щурів при впливі отрути гадюк виду *Vipera berus*» відповідає вимогам щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, відповідно до Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022

року та наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри морфології

Сумського державного університету

доктор біологічних наук, професор



Валентина БУМЕЙСТЕР

