

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, завідувача кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України професора Кривецького Віктора Васильовича на дисертаційну роботу Ліндіної Юлії Миколаївни «**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті МОН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

1. Актуальність теми дисертації

В останні десятиріччя отримано безліч результатів про кількісний та якісний склад кісткового мозку, основного органа кровотворення у ссавців, які враховують топографію його розташування та вік тварин. Але існує постійна потреба у вдосконаленні цих даних. Окрім цього, стрімка урбанізація та технічний прогрес призвели до забруднення довкілля екзогенними поліюгантами, пагубний вплив яких на гемопоетичну тканину остаточно нез'ясований.

Солі важких металів у деяких регіонах України перевищують гранично допустимі концентрації. За умови їх надлишкового надходження або порушення їх метаболізму вони проявляють свої токсичні властивості, хоча більшість з них є есенціальними мікроелементами. Свій негативний ефект важкі метали реалізують шляхом індукції перекисного окислення ліпідів та утворення активних форм кисню, конкуруючого заміщення есенціальних мікроелементів, дезактивації ферментних систем, ушкодження ДНК та інше. Всі ці процеси можуть відбуватися у гемопоетичній тканині, що знаходить своє відображення у показниках периферійної крові.

На сьогодні існує потреба у встановленні їх впливу на кістковий мозок, який, як відомо, миттєво реагує на будь-які відхилення гомеостазу. Наявні

дослідження щодо цієї тематики у більшості випадків присвячені окремо або крові, або кісткового мозку, з вивченням гематотоксичного ефекту окремих поллютантів.

Останнім часом все більше уваги приділяється вивченню змін у кровотворній тканині шляхом комплексного дослідження морфологічних особливостей кісткового мозку, у зв'язку з можливістю отримання недостатньої інформації при цитологічному вивченні кровотворної тканини. Це досягається завдяки виконанню трепанобіопсії клубової кістки та виготовленню гістологічних препаратів, на яких є можливість оцінювати не тільки паренхіматозний компонент, але і зміни з боку стромы, яка відіграє регулюючу роль у проліферації та дозріванні всіх формених елементів крові.

Іншим, не менш важливим напрямом сучасних досліджень є пошук протективних засобів, які протидіють потраплянню та накопиченню різних ксенобіотиків у організм, а також мають функціональний антагоністичний ефект до поллютантів. У випадку з солями важких металів, цим профілактично-терапевтичним засобом може бути α -токоферол, який володіє більшістю ефектів, які є конкуруючими до стимулів від надлишкових доз важких металів.

Виходячи з вище наведеного, експериментальне дослідження морфофункціональних особливостей кісткового мозку статевозрілих щурів та хімічного складу гемопоетичної тканини стегнових кісток при дії на організм важких металів і за умови корекції їх пошкоджуючої дії вітаміном Е є надзвичайно актуальним і важливим.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідних тем кафедри патологічної анатомії № 0113U003315 «Морфогенез загальнопатологічних процесів» та № 0119U100887 «Сучасні погляди на морфогенез загальнопатологічних процесів». Тема

дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 4 від 10.12.2015 року).

3. Новизна основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів

У процесі виконання дисертаційної роботи, використовуючи широкий арсенал сучасних методів дослідження, вперше проведено комплексне дослідження гемопоетичної тканини та вивчення її елементного складу у статевозрілих щурів. Установлено, що додавання до раціону тварин солей важких металів знаходить своє відображення на їх акумулюванні у кістковому мозку. Це призводить до прямопропорційного пригнічення еритроцито- та гранулоцитопоезу при одночасному зростанні кількості мегакаріоцитів. Виникають значні коливання у якісному складі кісткового мозку, які проявляються дистрофічно-некротичними та початковими диспластичними змінами у всіх його складових. Зазначені зміни супроводжуються коливанням показників загального аналізу крові, які на пряму залежать від терміну споживання поллютантів та ступеня їх гематотоксичного впливу.

Дисертанткою встановлено особливості реадaptaційних можливостей кісткового мозку за умов припинення вживання солей важких металів. З'ясовано, що навіть упродовж 90 діб після припинення отруєння не відбувається повного відновлення гемопоетичної тканини та виведення важких металів з неї.

Уперше за експериментальних умов вивчені протективні властивості вітаміну Е. За рахунок додавання його у терапевтичних дозах до раціону щурів відбувається зменшення морфологічних змін у кістковому мозку та кількісних характеристик крові упродовж вживання солей важких металів, а також прискорення регенераторних можливостей кровотворної тканини у період реадaptaції.

Проведений дисертанткою аналіз отриманих результатів доповнив відомості про патогенетичні ланки впливу важких металів на процес кровотворення. Встановлено особливості супресії гемопоезу при постійному додаванні ксенобіотиків до раціону тварин.

4. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Проведення експериментального дослідження дозволило встановити особливості кісткового мозку щурів, який, як з'ясувалося, має незначні відмінності від гемопоетичної тканини людини. Це може слугувати підґрунтям для подальших моделювань змін у кровотворній тканині при вивченні впливу пошкоджуючих факторів.

Виконання дисертаційного дослідження виявило значні коливання у кровотворній тканині та крові при постійному отруєнні тварин солями важких металів, а також пристосувальні властивості кісткового мозку до умов мікроелементозу. Одночасно з цим встановлено відновні можливості кровотворної тканини при покращенні умов існування – відміні полютантів. Тим не менш, лише за умов використання вітаміну Е вдалося досягти більш повного виведення важких металів та відновлення гемопоезу. α -токоферол за рахунок своїх ангіопротекторних, антиоксидантних та інших властивостей протидіє пагубним ефектам ксенобіотиків, як протягом їх вживання, так і у період реадаптації.

Отримані результати можна використовувати при вивченні відповідних розділів навчального матеріалу на теоретичних та практичних кафедрах, з подальшим поширенням знань у практичну діяльність лікарів. Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес та наукову роботу кафедр морфологічного спрямування, що підтверджено наявними у розділі «Додатки дисертації» актами впровадження.

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

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій та достовірність отриманих результатів дисертації Линдіної Ю.М. ґрунтуються на

наступному:

1. Застосовані сучасні та адекватні методи дослідження: мікроскопічне дослідження морфологічних змін кісткового мозку у гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних препаратах; морфометрія виявлених змін; атомно-абсорбційна спектрофотометрія гемопоетичної тканини; дослідження показників загального та біохімічного аналізу крові; статистична обробка цифрових даних.

2. Дослідження виконано на достатньому для отримання достовірних результатів матеріалі – на 84 лабораторних статевозрілих білих щурах-самцях.

Матеріали дослідження статистично оброблені в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів. Висновки відповідають меті та завданням дослідження, логічно витікають з отриманого дисертантом фактичного матеріалу. Все це свідчить про достатню обґрунтованість наукових положень та висновків, сформульованих в дисертації.

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та основних положень дисертації

Дисертацію викладено державною мовою на 198 сторінках друкованого тексту, з яких 146 сторінок основного тексту. Її структура чітка, логічна. Робота укладена відповідно вимог наказу № 40 МОН України від 12.01.2017 р. і складається з традиційних розділів: анотації, списку публікацій автора, змісту, вступу, розділів «Огляд літератури», «Матеріали та методи дослідження», «Результати власних досліджень (5 підрозділів), «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота містить 56 рисунків, 12 таблиць та список цитованої літератури із 206 найменувань (48 кирилицею і 158 латиницею). Робота за обсягом і змістом відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук.

Текст дисертації як за змістом, так і редакційно викладено та оформлено якісно. Викладення основних положень за стилем та термінологію заслуговує позитивної оцінки.

Характеристика розділів роботи. Дисертація починається з анотації яка написана українською та англійською мовами і списку публікацій. У вступі, викладеному на 9 сторінках, дисертантка переконливо та логічно обґрунтовує актуальність теми дисертації та необхідність її виконання, її теоретичне і практичне значення, чітко формулює мету і завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, підкреслює особистий свій внесок, а також апробацію результатів дослідження.

У розділ 1 «Огляд літератури», викладеному на 24 сторінках подається детальний аналітичний огляд літератури за темою дисертації. Проведений докладний аналіз літературних джерел у 4 підрозділах. У першому авторка представила сучасні погляди на ембріогенез та будову кісткового мозку. У другому підрозділі зроблений огляд вітчизняних та зарубіжних джерел щодо морфологічних особливостей кісткового мозку за умов впливу патологічних факторів. Третій підрозділ присвячений опису участі важких металів у функціонуванні живих організмів. Завершується розділ огляду літератури висвітленням біологічної ролі, метаболізму і функцій вітаміну Е у живому організмі. Даний розділ за обсягом цілком достатній для кандидатської дисертації.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» представлений на 8 сторінках, включає характеристику експериментального матеріалу, дизайну дослідження та сучасних методів дослідження. При виконання дослідження проведено мікроскопічне дослідження морфологічних змін кісткового мозку за допомогою гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методик; морфометрія виявлених змін; атомно-абсорбційна спектрофотометрія гемопоетичної тканини; дослідження показників загального та біохімічного аналізу крові; статистичне оброблення цифрових даних. Вибрані методики цілком відповідають вирішенню поставлених завдань.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» висвітлені у 5 підрозділах, перші 2 з яких висвітлюють особливості будови кісткового мозку статевозрілих щурів інтактною групи та тварин за умов мікроелементозу та реадаптації. Окремо два підрозділи присвячено опису мікроелементного складу кісткового мозку у щурів та показників їх крові. Отримані результати проаналізовані прикладними статистичними методами, які викладено в окремому підрозділі. У вказаних підрозділах наявні дані про вплив вітаміну Е на досліджувані параметри.

Цей розділ, який за обсягом займає 66 сторінки, ілюстрований якісними цифровими фотографіями, а також діаграмами, які репрезентативно демонструють отримані результати. Наприкінці кожного підрозділу дано узагальнення його змісту. Закінчується розділ переліком друкованих праць дисертантки, в яких викладені основні результати власних досліджень.

Розділ 4 «Аналіз результатів дослідження» узагальнює отримані дані. У цьому розділі проведений їх аналіз, співставлення результатів власних досліджень з відомими даними літератури, що підкреслюють важливість даної дисертаційної роботи. З наукової точки зору даний розділ написано грамотно, логічно, послідовно. Дисертант проявила себе як зрілий науковець, здатний інтерпретувати отримані в ході дослідження дані.

Висновки у кількості 6, які сформулювала автор, логічно випливають з одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають меті та завданням дослідження, віддзеркалюють основний зміст дисертації. Водночас, висновки достатньо широко висвітлені в наукових публікаціях здобувача.

Практичні рекомендації складаються з трьох пунктів, які мають практичне значення для морфології, терапії та гематології.

Вірогідність наведених результатів дисертаційного дослідження обґрунтована тим, що всі положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Линдіної Юлії Миколаївни сформульовані на підставі аналізу одержаних результатів з використанням достатнього за обсягом матеріалу, відповідають поставленим завданням дослідження та мають наукову

й практичну цінність.

Бібліографічний опис використаних джерел подано автором в порядку посилання на 21 сторінці рукопису. Із контент-аналізу джерельної бази рецензованої роботи випливає, що вона містить широкий спектр як сучасних так і класичних (фундаментальних) джерел наукової літератури, а саме 206, з яких 48 кирилицею і 158 латиницею.

Бібліографічний опис використаних джерел оформлений відповідно “Вимог до оформлення дисертації”, затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Згідно чинних вимог рукопис дисертації завершують обов’язкові додатки на 31 сторінках, які включають:

1. Акти впровадження в науково-педагогічний процес (13 актів).
2. Список публікацій здобувача та список апробації результатів дисертації на наукових форумах.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Матеріали дисертаційної роботи висвітлені у 20 працях, зокрема, 7 статтях, з яких 4 представлені у наукових фахових виданнях України, 2 – у закордонних журналах, що індексуються наукометричною базою Scopus, 13 тез опубліковано в матеріалах науково-практичних конференцій; 2 наукові праці опубліковано одноосібно. Кількість і рівень опублікованих праць відповідають сучасним вимогам. Вказані роботи відображають основні положення дисертаційного дослідження.

8. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Автореферат містить усі положення дисертації і у структурному й змістовному відношенні відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій.

9. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження

Принципових недоліків щодо змісту, структури, обсягу, оформлення, науково-теоретичного та практичного значення, висновків представленої дисертаційна робота не має, проте є окремі зауваження:

1. У другій практичні рекомендації авторка пропонує використовувати вітамін Е у разі потрапляння організму в умови підвищеного забруднення довкілля солями важких металів та впродовж відновного періоду, але, на мою думку, це є неможливим без попереднього проведення клінічних досліджень.

2. Робота присвячена вивченню впливу комбінації солей важких металів на процес гемопоезу у щурів. Натомість, відсутні дані про вплив кожної окремо солі на кровотворення. Без сумніву, додаткове виконання цієї частини дослідження сприяло б деталізації участі кожного окремого важкого металу у пригніченні гемопоезу.

3. Дисертаційне дослідження проводилося на 84 щурах-самцях без залучення до експерименту самок. Враховуючи відомості про естроген-подібну властивість важких металів, було б цікаво перевірити особливості впливу цих поллютантів на самок, де, більш за все, зміни мали би певні відмінності.

Аналіз роботи здобувача викликає запитання дискусійного характеру, які необхідно обговорити під час офіційного захисту:

1. Згідно результатів досліджень зростання кількості важких металів у кровотворній тканині призводить до яскравих кількісних та якісних змін, в тому числі і до зростання об'єму жирової тканини. Чи не може це бути ознакою вікових змін, а не варіантом гематотоксичного ефекту солей важких металів?

2. Вивчення якісних та кількісних характеристик кісткового мозку у людини за умов патології проводять шляхом трепанобіопсії клубової кістки. Тому, було б логічно, вивчати кістковий мозок саме на цих кістках у щурів. Чому для дослідження гемопоетичної тканини вибрана саме стегнова кістка?

3. У дисертаційній роботі яскраво показані односпрямовані коливання у кістковому мозку та крові, що є відображенням взаємодії у системі гемопоез кров. З якою метою було виконане дослідження біохімічних параметрів крові, враховуючи їх незалежність від особливостей кровотворення?

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Одержані дані можуть знайти застосування в практичній медицині, зокрема – в практиці токсикологів, гематологів, терапевтів, а також можуть бути використані для написання монографій, підручників і навчальних посібників і включені в лекційний матеріал з нормальної анатомії, патологічної анатомії та внутрішньої медицини.

11. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Линдіної Юлії Миколаївни «Морфологічні особливості кісткового мозку за умов впливу солей важких металів» є завершеною науково-дослідною працею, яка містить наукові положення та науково обґрунтовані результати проведених безпосередньо авторкою досліджень у медичній галузі науки, що вирішують важливу наукову задачу, а саме: встановлення морфофункціональних особливостей кісткового мозку статевозрілих щурів за умов підвищеного надходження до організму солей важких металів та корекції виявлених змін вітаміном Е, з'ясування патогенетичних особливостей їх гематотоксичного впливу як у період споживання екзогенних поллютантів, так і впродовж відновлення, що є актуальним для теоретичної медицини, з подальшим поширенням знань у практичну діяльність лікарів.

Дисертація Линдіної Ю.М. за актуальністю, новизною отриманих результатів, їх практичному значенню, об'ємом досліджень та рівнем методичного вирішення поставлених задач цілком відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» постанови Кабінету Міністрів

України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року), а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія.

Офіційний опонент:

**завідувач кафедри анатомії людини
імені М.Г. Туркевича**

**Вищого державного навчального закладу
України «Буковинський державний
медичний університет»,
доктор медичних наук, професор**

Підпис доктора медичних наук,
професора В.В. Кривецького
засвідчую
Вчений секретар



В.В. Кривецький

І.І. Павлунік