ВІДГУК

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента Матківської Ружени Михайлівни, доцента кафедри описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України на дисертацію Турбал Людмили Володимирівни на тему «Морфологічні та біохімічні зміни печінки щурів за умов впливу отрути змій виду Vipera berus», яка подана до спеціалізованої вченої ради PhD 8722 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, що створена відповідно до наказу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця № 169-асп від 25.04.2025р. для захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Наукові керівники:

Яременко Лілія Михайлівна, доктор медичних наук, професор

Маєвський Олександр Євгенійович, доктор медичних наук, професор

Актуальність теми дисертації. Як відомо, одними з найбільш поширених отруйних тварин як в світі, так і на території України є змії і гадюки. На сьогоднішній день отруєння в результаті укусів отруйними зміями є глобальною проблемою для охорони здоров'я, тому що стають причиною інвалідизації та смертності населення. Щорічно реєструється близько 1,8-2,7 млн випадків зміїних укусів, які призводять до 81 000 – 138 000 летальних наслідків, для більшості з яких характерним є розвиток незворотних фізичних чи психічних порушень. Цей фактор зумовлює підвищений інтерес наукової спільноти до дослідження основних компонентів зміїних отрут та їхнього впливу на структуру і функції органів і систем. До найбільш активних компонентів отрути гадюк належать ферменти, такі як гіалуронідаза, фосфоліпаза A_2 (PLA_2), нуклеотидаза, оксидази L-амінокислот (LAAOs), серинові протеази (SPs), металопротеази (SV-MMP), та інші, які спричиняють гемолітичний, кардіо-, цитотоксичний ефекти. Важливими складовими отрути змій і гадюк є також білки зі спеціальними властивостями, зокрема фактор

росту нервових клітин, антикомплементарний фактор. Результати сучасних досліджень, що вивчали біологічну активність специфічних компонентів отрути змій і гадюк та їх патологічний вплив на тканини і органи показали широкий спектр пошкоджень життєво важливих органів, таких як легені, серце, нирки і скелетні м'язи. Проте, бракує наукових даних стосовно морфологічних та функціональних змін в печінці внаслідок дії отрути цих видів тварин. Загальновідомо, що однією з основних функцій печінки є детоксикація різного роду токсинів. Проте, під час метаболізму багатьох ксенобіотиків, включно з отрутами тваринного походження, можуть відбуватися незворотні зміни гістологічної структури та перебігу біохімічних реакцій у клітинах печінки, що призводить до функціональних розладів печінки, а іноді – до токсичного некрозу. Протягом останніх років науковці повідомляють про випадки пошкодження серцево-судинної, дихальної, видільної, ендокринної та системи згортання крові через вплив отрути змій. Попри наявні наукові дані стосовно гепатотоксичних властивостей компонентів отрути змій та гадюк, ця проблема залишається предметом наукових дискусій. Отже, необхідне всебічне дослідження гістологічних, біохімічних та гістохімічних змін у печінці, зумовлених дією шкідливих факторів, включаючи токсини зміїної отрути, що є актуальним та вкрай необхідним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження здійснене відповідно до планів наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри гістології та ембріології "Вивчити тканинні реакції різних відділів нервової системи та внутрішніх органів на ураження різного ґенезу, та їх модуляцію. Педагогічні аспекти викладання гістології» (номер державної реєстрації 0123U101216).

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Структура дисертаційної роботи відповідає актуальним вимогам. Дисертація викладена українською мовою на 178 сторінках. Робота складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду літератури, загальної методики й основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку літературних джерел, з яких 19 викладені кирилицею і 252 – латиницею, та додатків. Дисертаційне дослідження ілюстровано 37 рисунками та 8 таблицями. Назва роботи відповідає її змісту.

У **Вступі** обґрунтована актуальність проведення експериментального дослідження, чітко сформульовані мета і завдання, визначені об'єкт та предмет дослідження, наведена інформація про новизну і практичну значимість проведеної роботи.

Перший розділ традиційно містить аналіз результатів сучасної наукової літератури, присвяченої дослідженню впливу токсинів екзогенного та ендогенного походження на органи. У межах розділу представлено два підрозділи, загальний обсяг яких складає 24 сторінки рукопису дисертації.

Достатня кількість посилань на наукові результати досліджень останніх років, наведених в огляді літератури, підтверджує актуальний стан проблеми і переконує у необхідності та важливості проведення даного експериментального дослідження.

У **другому розділі** дисертаційної роботи «Загальна методика і основні методи дослідження» (13 сторінок тексту) логічно та послідовно представлено дизайн експериментального дослідження для визначення особливостей морфологічних та біохімічних змін печінки за умов впливу отрути змій виду Vipera berus, що відображають стан гепатоцитів.

Застосовані методи дослідження повністю відповідають поставленим завданням роботи та охоплюють як класичні, так і сучасні методики. В описі

експериментальних методик визначено їх кінцеву мету. Автор використовувала гістологічні, біохімічні, імуногістохімічні та електронно-мікроскопічні методи досліджень. Отримані результати підлягали порівняльному аналізу та статистичній обробці.

Доцільність застосування впроваджених методик та підходів, матеріальне забезпечення, обсяг проведених досліджень відповідає сучасному науковому рівню. Цей розділ містить 1 таблицю та 2 рисунка.

У **розділі 3**, висвітленому на 17 сторінках друкованого матеріалу та ілюстрованому 8 таблицями та 1 рисунком, представлено біохімічні зміни печінки щурів за умов впливу отрути гадюк виду *Vipera berus berus* та *Vipera berus nikolskii.*

Отримані дані показують, що дія досліджуваних отрут призводить до ураження печінки, що виявляється у підсиленні процесів протеолізу, перерозподілу білкових фракцій та зниженні вмісту загального білка. Крім того, токсичний вплив досліджуваних зміїних отрут *Vipera berus berus* та *Vipera berus nikolskii* може призводити до появи так званих «молекул средньої маси», які сукупно характеризують патологічний метаболізм.

Наприкінці розділу міститься узагальнення та вказуються публікації автора, що відображають результати дослідження даного розділу.

Четвертий розділ (19 сторінок тексту) складається із трьох підрозділів і присвячений вивченню морфологічного стану структурних компонентів печінки щурів при дії отрути гадюк виду Vipera berus. Проведено ретельний аналіз морфологічних змін печінки щурів при введенні отрут Vipera berus berus та Vipera berus nikolskii, з порівнянням результатів із контрольною групою тварин. Цей розділ містить 17 рисунків. Наприкінці розділу міститься узагальнення та вказуються публікації автора, що відображають результати дослідження даного розділу.

У **розділі 5** «Електронно-мікроскопічні зміни печінки щурів при дії отрути гадюк виду Vipera berus», побудованому із 3 підрозділів та висвітленому на 18 сторінках друкованого матеріалу, описано

ультраструктурні зміни печінки щурів, виявлені в ході експерименту, що включав контрольну групу та введення отрут Vipera berus berus та Vipera berus nikolskii. Даний розділ проілюстрований 17 рисунками. Наприкінці розділу міститься узагальнення та вказуються публікації автора, що відображають результати дослідження даного розділу.

Розділ **«Аналіз і узагальнення результатів дослідження»** (9 сторінок тексту) містить грунтовний аналіз експериментально отриманих гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних та біохімічних показників впливу отрути різних видів гадюк на структурні компоненти печінки щурів в усіх дослідних групах. Детально розглядаються отримані дані, встановлюється їх наукова значущість та проводиться порівняння з результатами, що представлені роботами інших науковців. Особлива увага приділяється оцінці розбіжностей та узгодженості висновків, що дозволяє визначити внесок дослідження в сучасний науковий дискурс.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

Здобувач висвітлила основні положення дисертації у 11 наукових роботах: 3 статті у фахових журналах, 2 статті у міжнародній наукометричній базі Scopus, 7 робіт у матеріалах наукових конференцій.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обгрунтованість

У дисертаційному дослідженні автор, використовуючи широкий спектр класичних та сучасних методів дослідження (гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, субмікроскопічних, біохімічних, статистичних), уперше здійснив комплексне вивчення морфологічних та біохімічних змін у печінці щурів під впливом токсинів змій виду Vipera berus, які дозволяють встановити функціональний стан гепатоцитів.

Наукова новизна дослідження полягає у встановленні закономірностей структурної організації печінки, а також у визначенні їх змін за умов змодельованих патологічних процесів на рівні органа, тканини та клітини.

Об'єктивність виявлених структурних трансформацій, що виникають унаслідок інтоксикації різними видами зміїних отрут, підтверджуються високоякісними ілюстраціями, систематизованими таблицями та статистично обробленими цифровими показниками.

Актуальність проведеного аналізу отриманих даних дала змогу обґрунтувати та інтерпретувати результати, що стали основою для написання дисертаційної роботи та інших наукових публікацій. У свої наукових працях автор всебічно охопив основні напрямки дослідження, узагальнив та проаналізував здобуті результати, що підтверджуються детально сформульованими висновками.

Оцінка рівня виконання поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

За результатами проведеного дослідження було сформульовано 4 висновки, які повністю розкривають поставлені наукові завдання. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що базуються на експериментальних результатах, є обґрунтованими та достовірними.

Дисертант демонструє достатній рівень оволодіння методологією науково-дослідної діяльності, що підтверджується якістю виконаної роботи та системним підходом до аналізу отриманих даних.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані дані інтегруються в лекційні курси та науково-методичні матеріали з гістології, патологічної анатомії та токсикології, і є основою для аналізу морфологічних змін печінки під впливом зовнішніх факторів. Також ці дані можуть бути використані при розробці рекомендацій щодо оцінки токсичності отрути змій, що має значення для фармакологічних та

токсикологічних досліджень у контексті пошуку засобів протекторної дії та вивчення механізмів компенсації патологічних змін.

Результати досліджень використовуються в лекційних курсах та в ході проведення практичних занять на кафедрах: гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; біохімії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Аналіз дисертаційної роботи не виявив випадків текстових запозичень чи порушень принципів академічної доброчесності. При детальному розгляді дисертаційної роботи не зафіксовано ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації наукових даних.

Суттєвих недоліків у дисертаційній роботі мною не виявлено, проте є такі зауваження:

1. У тексті дисертації трапляються окремі технічні друкарські недоліки, які не впливають на зміст роботи, але можуть бути виправлені для покращення загальної презентації.

2. У розділі 3 таблиці містять велику кількість цифрових даних, які можуть бути більш наочними у вигляді графіків або схем.

Варто зазначити, що наведені зауваження мають дискусійний характер, не є принциповими, та не впливають на науково-практичну цінність проведеного дослідження.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні питання:

1. Чи вивчали ви вплив токсинів отрути гадюк на систему жовчовивідних проток?

2. З чим ви пов’язуєте зниження активності сукцинатдегідрогенази у гепатоцитах печінки щурів при впливі отрути змій виду Vipera berus berus у порівнянні з аналогічними параметрами інтактних тварин.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Турбал Людмили Володимирівни за темою: «Морфологічні та біохімічні зміни печінки щурів за умов впливу отрути змій виду Vipera berus», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, являє собою завершене наукове дослідження, що має значну наукову новизну, а також вагоме теоретичне та практичне значення. Аспіранту вдалося реалізувати поставлену мету, виконати всі заплановані завдання та сформулювати відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна.

У своїй науковій праці дисертант здійснив комплексний аналіз морфологічних та біохімічних змін структури печінки, об’єктивно охарактеризував перебіг адаптивних та деструктивних процесів під впливом токсинів Vipera berus.

На підставі проведеного аналізу можна стверджувати, що дисертаційна робота Турбал Людмили Володимирівни, враховуючи її актуальність, змістове наповнення, коректність використаних методів дослідження, наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, а також обґрунтованість і достовірність сформульованих наукових положень та висновків відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44 та актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом МОН України від 12.01.17 №40 (редакція від 12.07.2019 р.).

Аспірант Турбал Людмила Володимирівна демонструє належний рівень наукової кваліфікації та заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:
доцент кафедри описової та клінічної анатомії
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України
кандидат медичних наук, доцент Ружена МАТКІВСЬКА