

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора **ВАСТЬЯНОВА Руслана Сергійовича** завідувача кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. **В. В. Підвисоцького** Одеського національного медичного університету на дисертаційну роботу **Приходько Світлани Олександрівни** «Нейроно-гліальні взаємовідносини задніх рогів спинного мозку людини у пренатальному періоді», представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 05.600.087, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. **М. І. Пирогова** № 163 від 27 жовтня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. **М. І. Пирогова** № 4 від 26 жовтня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми дисертації.

Дослідження головного та спинного мозку було, є та завжди буде на часі. Це пов'язано з тим, що не зважаючи на велику кількість проведених досліджень, є ті запитання, які і досі залишаються відкритими. Однозначно, що структури нервової системи відіграють важливу роль у злагодженому функціонуванні людського тіла, тому розуміння анатомії, морфології, фізіології та їх становлення – це фундаментальні знання, що дають можливість ще із студентської лави формувати клінічне мислення молодих фахівців. Спинний мозок – це невід'ємний важливий інтегративний утвір, що забезпечує комунікацію та взаємозв'язок центрів головного мозку із периферією. Тому дослідження розвитку спинного мозку – це не лише про так звану теорію, а й внесок у навчальний процес, розширення спектру тематичних планів та їх формування, зміна формату уявлень про ембріогенез.

Враховуючи вже існуючі дослідження, залишається низка відкритих питань, багато з них і донині викликають дискусії. Крім того, значна кількість

отриманих даних потребує оновлення та перегляду відповідно до сучасних тенденцій та можливостей.

Українська медична спільнота, не зважаючи на реалії війни та економічні проблеми, які сповільнюють темпи розвитку, все ж намагається йти уперед разом з усім цивілізованим світом. Про це говорить початок розвитку фетальної медицини. Шаленими кроками розвивається ультразвукова діагностика у пренатальному періоді, саме вона є найбільш безпечною як для плода, так і для матері, і при цьому максимально інформативною. Основна запорука якісної діагностики у даному випадку – це досвідчений лікар та якісний апарат. Саме рання діагностика, розуміння етапів становлення структур центральної нервової системи є базовими моментами формування дійсно кваліфікованого лікаря.

На превеликий жаль, не зважаючи на усі заходи профілактики, проблема вроджених вад центральної нервової системи залишається актуальною не лише на теренах України, а й за кордоном. Але, однією з основних проблем є те, що більшість експериментальних досліджень проводиться саме на тваринах, таким чином можна робити лише припущення (умовне екстраполювання) щодо реальних змін безпосередньо у структурі спинного мозку ембріона чи плода людини. Саме тому, на даний момент існує низка спірних питань, щодо структури задніх рогів спинного мозку, розвитку радіальної глії, ролі фізіологічного апоптозу, відсутня єдина думка щодо топографії грудного ядра, наявності та кількості пластинок сірої речовини спинного мозку відповідно до Rexed, особливо у пренатальному періоді.

Дослідження відділів ембріонів та плодів людини однозначно є свідомим кроком на зустріч новій інформаційній хвилі, дає можливість змінити уявлення про етапи становлення спинного мозку, віковий підхід максимально чітко та якісно характеризує ті важливі зміни, що описуються крок за кроком користуючись доступними можливостями. Адже ця структура центральної нервової системи відіграє ключову роль у процесах сенсорно-моторної інтеграції та у реалізації програм керування опорно-руховим апаратом.

Підсумовуючи усе вищевказане, дисертаційна робота Приходько Світлани Олександрівни є актуальною як у теоретичному, так і у практичному відношенні.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Робота є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України: «Встановлення морфологічних змін утворів центральної нервової системи людини протягом пренатального періоду онтогенезу (макроскопічне, гістологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження)», номер держреєстрації 0118U001043. Дисертантка є виконавицею вищевказаної теми.

Очевидно, що дисертація виконана на високому науковому рівні. Для якісної реалізації запланованого дослідження дисертанткою зареферовано та проаналізовано 241 сучасне інформаційне джерело, у тому числі 70 – кирилицею, 171 – латиницею. Завдяки логічному аналізу опрацьованої інформації було зрозуміло сформовано мету дослідження та завдання, об'єкт та предмет дослідження. Обрані методи дослідження уже раніше застосовувались науковцями та практиками, тому не виникає сумнівів щодо їх сучасності та достовірності, а також дозволяють вирішити поставлені завдання. У загальному були застосовані анатомічні, макрометричні, нейрогістологічні, морфометричні, імуногістохімічні та статистичні методи дослідження. Результати дослідження опрацьовані за рахунок стандартного ліцензійного програмного забезпечення, також є ще одним підтвердженням достовірності отриманих результатів.

Таким чином, висновки дисертаційної роботи сформульовані дисертанткою відповідають завданням та меті і відображають основні результати та наукові положення дисертації.

Отримані результати дослідження оприлюднені та апробовані в українських фахових виданнях і за кордоном. Вони представлені у матеріалах науково-практичних конференцій, є оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії. Загалом,

результати дослідження були представлені у 14 наукових працях.

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

Наукова новизна результатів досліджень, проведених здобувачкою не викликає сумнівів.

Дисертанткою уперше досліджені морфометричні параметри нейральних стовбурових клітин дорзального нейроепітелію та їх наступне диференціювання і роль у формоутворенні нейронно-гліальних комплексів задніх рогів.

За результатами дослідження уперше встановлена тенденція змін нейроно-гліальних відносин задніх рогів шийних, грудних, поперекових та крижових сегментів спинного мозку людини впродовж пренатального періоду онтогенезу.

Уперше вивчена цито- та гістоархітектоніка дорзального нейроепітелію і радіальної глії задніх рогів, встановлені її морфометричні параметри та вікові перетворення впродовж ембріонального та плодового періодів.

Застосування моноклональних антитіл дозволило уперше встановити проліферативну активність нейральних стовбурових і радіальних клітин дорзального нейроепітелію, а також гліальних клітин задніх рогів у хронологічній послідовності.

Таким чином, отримані результати і наукові положення дисертаційного дослідження Приходько Світлани Олександрівни повністю відображені у 14-ти наукових публікаціях, серед яких 5 статей у наукових фахових виданнях України (у тому числі 1 у виданні, яке входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science); 1 стаття у закордонному науковому виданні (Туреччина) та 7 публікацій в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій. За результатами дослідження отримано 1 патент України на винахід.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на достатньому якісному

матеріалі та його дослідженні відповідно до мети і завдань – анатомічних, макрометричних, загальних гістологічних, нейрогістологічних, морфометричних (на основі програмного забезпечення PhotoM 1.21 – комп'ютерна гістометрія), імуногістохімічних та статистичних методів дослідження. Для імуногістохімічного дослідження використано маркери, які надали змогу оцінити проліферацію, фізіологічний апоптоз та диференціювання нервових клітин у різні гестаційні терміни внутрішньоутробного розвитку. Використовуючи вищеперелічені методи було проведено дослідження 134 ембріонів та плодів людини віком від 5-6 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку, які розвивалися у матці за відсутності явно виражених шкідливих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища. Надалі отримані результати було опрацьовано, систематизовано та оброблено за рахунок програмного забезпечення і відображено у вигляді таблиць та графіків, що у свою чергу дозволило сформулювати логічні висновки.

Однозначно, достовірність отриманих результатів не викликає жодних сумнівів, оскільки ґрунтуються на результатах описаних у трьох розділах власних досліджень, підлягали багаторазовому обговоренню і співставлялися з дослідженнями інших авторів.

Зважаючи на вказане, вважаю, що як отримані результати, так і основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи є науково обґрунтованими та достовірними.

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

Впродовж підготовки до виконання та під час безпосереднього виконання дисертаційного дослідження дисертантка продемонструвала високий рівень володіння методологією наукової діяльності – відповідально підійшла до виконання патентно-інформаційного пошуку по темі дисертації, проводила ретельний аналіз та підбір опрацьованого матеріалу. Розробила дизайн дослідження за активної підтримки наукового керівника, чітко

сформулювала мету дослідження та завдання, оволоділа на високому рівні необхідними методиками, які використовувались при проведенні дослідження. Самостійно виконала статистичну обробку результатів дослідження, здійснила аналітичний огляд літератури та написала усі розділи власних досліджень. Провела аналіз та узагальнення результатів дослідження, а також сформулювала вичерпні висновки дисертації, самостійно оформила дисертаційну роботу відповідно до загальноприйнятих вимог. Поставлене наукове завдання виконане здобувачкою на високому науковому рівні.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів представленого дисертаційного дослідження, які надають вичерпне уявлення про етапи становлення задніх рогів спинного мозку людини у пренатальному періоді відіграють важливе значення як у нейроанатомії, так і у клінічній медицині.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрах нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету; на кафедрі біологічної фізики, медичної апаратури та інформатики і на кафедрі гістології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; на кафедрі клінічної медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського Національного університету імені Тараса Шевченка.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертантка використала типову схему написання дисертаційної роботи, грамотно підійшла до оформлення відповідно до існуючих норм. Дисертація викладена українською мовою в науково-публіцистичному стилі на 202 сторінках, ілюстрована 70 рисунками та 5 таблицями і складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, розділу загальної методики і основних методів дослідження, трьох розділів

власних досліджень, розділу аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків.

Анотацію подано у двох варіантах державною та англійською мовами стисло викладені основні результати дослідження, проведеного дисертанткою та вказані ключові слова.

Згідно з дотриманням вимог по оформленню в дисертації надано перелік наукових праць, що відображають наукові результати дослідження. Всього 14 друкованих робіт: 6 статей, 7 тез та 1 патент України на винахід.

У *Вступі* вичерпно обґрунтована актуальність дослідження, представлені мета, предмет та об'єкт дослідження, методи дослідження, сформульовані наукова новизна та практичне значення роботи, а також подана інформація щодо впровадження результатів дослідження.

Розділ 1 «Огляд літератури» описаний на 23 сторінках та формується за рахунок трьох підпунктів. Матеріалами цього розділу авторка обґрунтовує вибір і важливість напрямку свого дисертаційного дослідження, крім того матеріал викладено лаконічно та логічно з формуванням правильного розуміння про основні проблеми нейроанатомії, зокрема формування задніх рогів спинного мозку. Виокремлено основні моменти, які потрібно деталізувати та вивчити.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» викладений на 11 сторінках. В роботі використані сучасні та високоінформативні методи дослідження, що сприяли досягненню поставлених цілей. Анатоми-гістологічне та морфометричне аналізи проводилися на 134 ембріонах і плодах людини віком від 5-6 тижнів до 39-40 тижнів. Об'єкти дослідження були розділені згідно гестаційних термінів, а на препаратах кожної групи ембріонів та плодів було проведено ретельне дослідження за допомогою анатомічних, макрометричних, загальних гістологічних, нейрогістологічних, морфометричних (використовуючи програмне забезпечення PhotoM 1.21 – комп'ютерна гістометрія), імуногістохімічних та статистичних методів.

Для імуногістохімічного аналізу використовувалися маркери, що дозволили оцінити проліферацію, апоптоз та диференціювання нервових

клітин на різних етапах гестаційного розвитку. Ці методи відобразили основні процеси, що відбуваються у центральній нервовій системі під час ембріогенезу та впливають на формування та розвиток відповідних утворів.

Використані методи дозволили дослідити закономірності морфогенезу утворів задніх рогів спинного мозку людини впродовж пренатального періоду онтогенезу. Надане текстове обґрунтування роботи підкріплене наочним матеріалом. Статистична обробка цифрового матеріалу була проведена правильно і підтвердила статистичну значущість отриманих результатів.

Розділ 3 «Цитоархітектоніка та морфометричні параметри утворів задніх рогів спинного мозку ембріонів людини» містить результати дослідження ембріонів гестаційним віком 5-8 тижнів гестації та завершується коротеньким узагальненням цього періоду. Розділ містить детальну інформацію про макрометричні зміни спинного мозку в даний період, зміни нервової трубки, характеристику проліферативної активності дорзального нейроепітелію, початок формування нейроно-гліальних комплексів, характер розташування волокон радіальної глії.

Розділ 4 «Цитоархітектоніка та морфометричні параметри утворів задніх рогів спинного мозку плодів людини 8-18 тижнів». Розділ також побудований за подібною схемою попереднього. У підсумках описана інформація про зміни довжини спинного мозку, динаміку формування задніх рогів, появу грудного ядра та початок формування інших нейроно-гліальних комплексів і на останок описується сітчаста структура радіальної глії та значення цього явища, крім того роль імуногістохімічних маркерів.

Розділ 5 «Цитоархітектоніка та морфометричні параметри утворів задніх рогів спинного мозку плодів людини 20-40 тижнів». Тут продовжується опис та дається характеристика макрометричних показників спинного мозку, описуються чіткі обриси задніх рогів вздовж всього спинного мозку, надається цитоархітектонічна характеристика нейроно-гліальних комплексів та формування пластинок сірої речовини задніх рогів. Описується проліферативна активність НСК дорзального нейроепітелію, стан гліального індексу,

переривчастість радіальної глії та експресія імуногстохімічних препаратів.

У Розділі 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертантка провела аналіз та узагальнення отриманих результатів своїх досліджень, використовуючи аналітичне порівняння з даними інших дослідників, які працювали у схожому напрямку. Цей розділ був належним чином ілюстрований рисунками, які надали можливість візуально оцінити зміни цитоархітекτονіки задніх рогів спинного мозку людини за рахунок використання загальних і специфічних гістологічних методів.

Висновки викладені на 3-х сторінках, складаються з шести пунктів. У повному обсязі відображають отримані результати досліджень, відповідають завданням і меті дисертаційної роботи.

Зауважень щодо оформлення списку використаних джерел немає.

Дисертацію в цілому слід вважати повністю завершеною науковою працею.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані результати дослідження доповнюють сучасні дані щодо розвитку і становлення спинного мозку людини протягом пренатального періоду онтогенезу. Такі матеріали використовують кафедри анатомії, гістології, ембріології, тератології, клінічної анатомії, а також медичної фізики та інформатики. Однозначно стануть у нагоді лікарям зі сфери ультразвукової діагностики та фетальної медицини, в тому числі хірургії плода закладів охорони здоров'я.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Описуючи зміст дисертації та її завершеність у цілому, стало зрозуміло, що це повноцінно завершена робота, виконана на достойному науковому рівні, яка є абсолютно актуальною та ретельно обґрунтованою.

Проте, у процесі розгляду оформлення та змісту дисертації виникло

декілька зауважень, які не є принциповими і не впливають на загальний високий науково-методичний рівень, теоретичне та практичне значення, новизну, основні положення та висновки дисертаційного дослідження.

Так, спостерігається перевантаження тексту у другому та третьому розділі малюнками, наявні невдалі звороти і деякі технічні помилки. Однак, наведені зауваження не є принциповими та не зменшують наукової та практичної значимості роботи. суттєвих недоліків у дисертаційному дослідженні не виявлено, але є окремі зауваження.

Принципові зауваження щодо оформлення та змісту дисертації відсутні.

У порядку дискусії хотілося б почути відповідь дисертантки на наступні запитання:

1. Яким чином відбувається диференціювання частин задніх рогів впродовж внутрішньоутробного розвитку?

2. Чому досліджується проліферативна активність дорзального епітелію?

3. Що саме Ви вкладаєте у поняття «ембріон» та «плід»?

4. Чому внутрішньоутробний розвиток поділяють на 2 періоди?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами проведеного аналізу тексту дисертації, використовуючи ліцензійне стандартне програмне забезпечення «Strikeplagiarism.com», а також наукових публікацій дисертантки ознак будь-якого академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або ж фальсифікації результатів дисертаційного дослідження Приходько Світлани Олександрівни не виявлено. Виявлено ступінь оригінальності – 93,4%.

Отже, текст дисертації є оригінальним, зрозуміло поданим, отримані результати є власним доробком здобувачки.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Приходько Світлани Олександрівни на тему: *«Нейроно-гліальні взаємовідносини задніх рогів спинного мозку людини у пренатальному періоді»*, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі

знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені сучасні науково обґрунтовані результати проведених особисто дисертанткою досліджень, які дозволяють вичерпно надати відповіді на поставлені завдання. Результати та основні положення і висновки дисертаційної роботи мають важливе не лише теоретичне значення, а й відіграють важливу роль у практичній діяльності лікаря. За актуальністю теми, методичним рівнем виконання, об'ємом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам до дисертації згідно «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 від 12 січня 2022 р. № 44 та вимогам щодо оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Дисертантка Приходько Світлана Олександрівна заслуговує на присвоєння ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ