

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора СТЕПАНЕНКА Олександра Юрійовича, завідувача кафедри соціально-гуманітарних і біомедичних дисциплін Приватного закладу вищої освіти «Харківський інститут медицини та біомедичних наук» на дисертаційну роботу ЛОПАТКІНОЇ Оксани Павлівни «Структура, макро- і морфометричні параметри моста в пренатальному періоді онтогенезу людини», подану до захисту у Спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.146, що утворена згідно з наказом ректора Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 88 від 30 травня 2025 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 10 від 29 травня 2025 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

Актуальність обраної теми дисертації

Останніми роками значно зросла увага науковців до вивчення порушень розвитку структур центральної нервової системи на ранніх стадіях онтогенезу. Це зумовлено розумінням критичної важливості цього періоду для формування всіх життєво важливих функцій організму. У контексті цих досліджень рання діагностика та подальше прогнозування вроджених аномалій розвитку ЦНС у дітей є однією з найбільш актуальних і складних проблем сучасної медицини. Ця проблема стосується багатьох медичних галузей, включаючи перинатологію, неврологію, нейрофізіологію та генетику. Основною метою науковців, які присвячують свою діяльність вивченню вроджених аномалій, є зниження частоти первинної інвалідності серед дітей. Для досягнення цієї мети необхідне впровадження сучасних методів пренатальної органо- та нейровізуалізації – зокрема високороздільного ультразвукового сканування й магнітно-резонансної томографії плода – що

дозволяють отримувати деталізовану інформацію про морфологічний стан мозкових структур на ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку.

Для практичної медицини надзвичайно важливим є точне хронологічне картування початку внутрішньоутробних морфологічних змін у структурі моста. Визначення термінів активації клітинних маркерів проліферації та апоптозу, а також темпів зростання лінійних і об'ємних характеристик моста дозволить оптимізувати часові інтервали пренатальних скринінгів, розробити своєчасні стратегії профілактики й лікування вроджених порушень ЦНС, а також сформулювати обґрунтовані медико-генетичні рекомендації для батьків.

Міст відіграє ключову роль у зв'язку між різними відділами мозку та містить важливі центри, що регулюють життєво необхідні функції, такі як дихання, сон і бадьорість, а також бере участь у координації рухів та обробці сенсорної інформації.

Сучасні дослідження ембріонального розвитку моста переважно зосереджені на тваринах, що ускладнює екстраполяцію результатів на людину. У вітчизняній і зарубіжній літературі бракує комплексних робіт, які поєднували б макро-, мікроскопічні, морфологічні й імуногістохімічні методи для оцінки становлення ядер моста на різних гестаційних термінах. Водночас такі дослідження є вкрай необхідними для створення пренатальних нормативів, що могли б лягти в основу центильних таблиць і цифрових атласів розвитку стовбура мозку.

Зважаючи на вищенаведене, тему дисертаційної роботи Лопаткіної Оксани Павлівни слід вважати актуальною як у науковому, так і практичному аспектах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження виконане відповідно до плану наукових досліджень ВНМУ ім. М. І. Пирогова; воно є фрагментом НДР кафедри анатомії людини ВНМУ «Встановлення морфологічних змін утворів центральної нервової системи людини протягом пренатального періоду

онтогенезу (макроскопічне, гістологічне, морфометричне, імуногістохімічне дослідження)» (№ держ. реєстрації 0118U001043).

Достовірність і ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації, їх відповідність темі дисертації

У роботі наведено результати дослідження, що було проведено на вибірці із 146 плодів людини обох статей, у діапазоні внутрішньоутробного розвитку від 9-10 до 39-40 тижнів гестації.

У висновку Комітету з питань біомедичної етики ВНМУ (протокол № 10 від 23.11.17 та № 3 від 17.03.25 р.) йдеться, що дослідження проведені з додержанням сучасних норм. Необхідні дані містяться й у рукописі дисертації у відповідному розділі.

Усі методи дослідження описані автором достатньо детально для їх подальшого відтворення. Усі етапи дослідження проведені коректно. Морфометричне дослідження і подальший статистичний аналіз отриманих даних проведені в достатньому обсязі.

Все це свідчить про достовірність отриманих даних і обґрунтованість представлених здобувачем до захисту наукових положень, висновків та рекомендацій, які повністю відповідають темі дисертації.

Наукова новизна та теоретичне значення результатів дослідження

Наукова новизна дисертаційного дослідження, що захищається, полягає у вирішенні актуального для сучасної ембріології завдання, а саме – встановлення морфометричних параметрів моста на різних рівнях його структурної організації (органному, тканинному, клітинному) та закономірностей їх динаміки у пренатальному періоді онтогенезу людини.

У плодів людини різного гестаційного віку протягом дослідженого періоду (з 9-10 по 39-40 тижні) встановлені: морфометричні параметри моста та голови; площа рухових (відвідного, трійчастого, лицевого нервів) та чутливих – присінкового та завиткового – ядер моста, нейробластів у їх складі та ядер цих нейробластів, визначені взаємозв'язки між цими

показниками; показано існування періодів інтенсивного та повільного росту досліджених структур. Встановлені морфометричні параметри епендими моста, визначена інтенсивність експресії маркеру проліферативної активності клітин Ki-67, та регулятора апоптозу Bcl-2 в її клітинах.

Таким чином, результати дослідження суттєво доповнюють сучасні уявлення про нейроонтогенез і морфологію моста в плодовому періоді, а проведена робота дозволяє глибше зрозуміти морфогенез ЦНС і є вагомим внеском у ембріологію, а саме ембріоморфологію.

Отримані результати можуть бути основою для подальшого вивчення особливостей морфогенезу моста в умовах певної клінічної патології у матері, або дії несприятливих екологічних чинників, для з'ясування морфологічних передумов виникнення мальформацій нервової системи.

Практичне значення результатів дослідження. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

Отримані дані можуть бути використані у якості *критеріїв норми* для кожного гестаційного тижня, для розробки центильних таблиць, цифрових атласів та програмних модулів апаратів нейровізуалізації (УЗД, КТ, МРТ), для своєчасної діагностики відхилень у ембріональному розвитку плода, патологічних станів та вад розвитку при ультразвуковій діагностиці, сприятимуть підвищенню точності пренатального скринінгу й ранньої діагностики вроджених аномалій ЦНС. Проведене дослідження відповідає рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо систематичного перегляду показників пренатального розвитку з метою корегування діагностичних критеріїв; воно закладає міцну основу для подальших фундаментальних та прикладних досліджень у галузі перинатальної медицини.

Результати дисертації можуть бути рекомендовані до впровадження у навчальний процес, методичну та наукову роботу кафедр морфологічного профілю, педіатрії, перинатології; результати можуть бути використані при

написанні монографій, підручників та навчальних посібників з відповідної тематики, а також у практичній діяльності лікарів-перинатологів та спеціалістів з УЗ діагностики.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу ряду кафедр в закладах вищої медичної освіти України, а саме анатомії та гістології: Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького та Дніпровського державного медичного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

У науковому доробку Лопаткіної Оксани Павлівни – 15 наукових праць, які *повною мірою* відображають отримані результати дослідження, з них:

6 наукових статей (5 статей – у фахових наукових виданнях України, рекомендованих ДАК МОН України для оприлюднення результатів дисертаційних досліджень (категорія Б); 1 стаття – у науковому журналі, включеному до наукометричної бази Scopus (категорія А);

8 публікацій (тез) – у збірниках матеріалів наукових форумів різного рівня; 1 патент України на корисну модель.

Характеристика змісту і структури роботи

Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 164 сторінках друкованого тексту, з яких основний текст роботи займає 135 сторінок. Вона складається з анотації, вступу, розділів, присвячених огляду літератури і опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів, у яких викладені результати власних досліджень, розділу, що містить аналіз та узагальнення отриманих результатів; висновків, списку проаналізованої літератури та додатків, отже побудована за традиційною, класичною схемою.

Анотація (українською та англійською мовами) оформлена згідно з вимогами до її оформлення. До анотації доданий список наукових праць, в

яких опубліковані основні наукові результати дисертації та які засвідчують апробацію матеріалів дисертації. У кожній перерахованій науковій праці наведено особистий внесок здобувача. Ця частина, разом зі списком наукових праць, займає 11 сторінок друкованого тексту.

Вступ містить основні положення дисертаційної роботи, у тому числі обґрунтування вибору теми дослідження, її актуальність, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами; визначено мету та завдання, об'єкт і предмет дослідження, коротко описані застосовані методи, сформульована наукова новизна і практичне значення одержаних результатів, визначені особистий внесок здобувача і апробація результатів дисертації, наведено аналіз публікацій здобувача та структуру рукопису дисертаційної роботи. За обсягом «Вступ» складає 7 сторінок друкованого тексту.

Перший розділ містить аналітичний огляд сучасних літературних джерел за темою дисертації. Він поділений на три підрозділи, в яких послідовно розкриваються найновіші дані щодо особливостей диференціювання сірої та білої речовини моста у плодах людини (підрозділ 1.1); цитоархітекτονіки (підрозділ 1.2); експресії білків за допомогою імуногістохімічних методів (підрозділ 1.3). Даний розділ закінчується стислим висновком.

З огляду літератури впливають ті невивчені питання, які здобувач виніс як завдання свого дослідження та які знайшли відображення в його публікаціях. Аналіз, проведений автором, свідчить про його високу обізнаність з літературою щодо даної проблеми та вміння доступно узагальнити і подати матеріал.

Другий розділ традиційно присвячений матеріалам і методам дослідження. Він представлений на 13 друкованих сторінках; складається з *двох підрозділів*, що містять детальну інформацію щодо розподілу досліджуваного матеріалу по віковим групам та опис анатомічного, макрометричного, загальногістологічного, нейрогістологічного, імуногістохімічного, морфометричного та статистичного методів дослідження.

Результати власних досліджень викладено у чотирьох розділах.

Розділ III, «Взаємозв'язок між розмірами голови та моста у плодів людини різного гестаційного віку», викладений на 16 сторінках. У цій частині роботи автор ґрунтовно висвітлює антропометричні характеристики голови та морфометричні показники моста. Зокрема, детально проаналізовано статистично значущі взаємозв'язки між розмірами голови та відповідними параметрами моста. Розділ проілюстрований 3 таблицями, які надають можливість наглядно оцінити результати дослідження.

Розділ IV, «Гістологічні та морфометричні параметри рухових ядер моста у плодів людини різного гестаційного віку», викладений на 18 сторінках. У цьому розділі наведено дані морфометричного дослідження та особливості цитоархітекτονіки рухових ядер моста у плодів людини. Розділ проілюстрований 3 таблицями і 24 рисунками.

Розділ V, «Гістологічні та морфометричні параметри чутливих ядер моста у плодів людини різного гестаційного віку», викладений на 12 сторінках. У цьому розділі наведено дані морфометричного дослідження та особливості цитоархітекτονіки чутливих ядер моста у плодів людини. Розділ проілюстрований 2 таблицями та 16 рисунками.

Розділ VI, «Морфометричні параметри епендимного шару у плодів людини різного гестаційного періоду», викладений на 8 сторінках. У цьому розділі дисертації автор досліджував зміни параметрів епендимного шару протягом усього гестаційного періоду. Крім того, було визначено рівень експресії маркера проліферації Ki-67 та рівень експресії антиапоптотичного маркера Bcl-2 у клітинах епендимного шару плодів людини в усіх досліджуваних групах. Розділ проілюстрований 2 таблицями та 18 рисунками.

Усі розділи власних досліджень завершуються чіткими та логічними загальними висновками, в яких узагальнюються отримані результати.

Наступний розділ, «Аналіз і узагальнення результатів досліджень», викладений на 24 сторінках друкованого тексту. У цьому розділі проведений аналіз власних результатів та їх порівняння з результатами досліджень інших науковців. Розділ проілюстрований 18 рисунками.

Результати стисло узагальнені у чотирьох *висновках*, які повністю відповідають завданням проведеного дослідження.

Бібліографічний список використаної літератури оформлений згідно з чинними стандартами; він містить 154 джерела, з яких: 69 – кирилицею, 85 – латиницею.

У *додатках* наведено список опублікованих за темою дисертації праць, відомості про апробацію і акти впровадження результатів дисертаційної роботи.

Дані про дотримання норм академічної доброчесності

При аналізі дисертаційної роботи, що розглядається, мною як опонентом не виявлено ознак порушення норм академічної доброчесності, як-то плагіату, фабрикації і фальсифікації даних тощо. Дисертацію написано оригінальним, авторським стилем; рукопис дисертації містить ілюстрації та інші докази того, що дослідження проведено здобувачем самостійно.

Текст роботи був перевірений автоматизованим сервісом пошуку текстових збігів «Strike Plagiarism». У звіті йдеться, що оригінальність текстових даних становить 82,8 %. Текстові запозичення, що є складовими огляду літератури та зустрічаються у відповідних розділах, позначені посиленнями на відповідні першоджерела, наведені у списку літератури, тобто не є плагіатом.

Таким чином, дисертаційна робота Лопаткіної Оксани Павлівни виконана з дотриманням норм академічної доброчесності.

Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Аналіз дисертаційного дослідження, що захищається, приводить до висновку, що здобувачка, Оксана Павлівна Лопаткіна, оволоділа у необхідному обсязі методологією наукової діяльності і на високому рівні виконала поставлене наукове завдання.

Якісно проведений патентно-інформаційний пошук дозволив обрати тему дослідження: чітко сформулювати актуальність проблеми і визначити рівень її розробленості у попередніх дослідженнях, уникнувши дублювання вже існуючих результатів; сформулювати назву, визначити мету і завдання дослідження.

Для реалізації мети і завдань дослідження були обрані відповідні методи і методики дослідження; їх чіткий опис у відповідному розділі свідчить про належний рівень опанування ними. Достатній кількісний обсяг дослідженого матеріалу дозволив отримати вірогідні результати. Особливо слід відзначити якість статистичної обробки отриманих результатів, що забезпечила достовірність та обґрунтованість усіх висновків.

Авторка якісно підготувала кожен розділ дисертації, демонструючи вміння логічно та аргументовано викладати матеріал, систематизувати результати та формулювати висновки. Слід відмітити якісне оформлення дисертаційної роботи, наочність рисунків і графіків.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових недоліків у дисертаційній роботі, що рецензується, не виявлено; вона цілком заслуговує на позитивну оцінку. Разом з тим під час роботи з рукописом виникли певні зауваження, а саме:

1. Оскільки результати дисертаційного дослідження мають не тільки теоретичне, але й вагоме практичне значення, варто було додати практичні рекомендації, що допомогли б підкреслити перспективи практичного застосування результатів дослідження.

2. В розділі 1, присвяченому аналітичному огляду літератури, переклад деяких англomовних термінів не зовсім вдалий, наприклад: «везікули» (краще – пухирці); «радіальні гліальні сомати» (тіла клітин радіальної глії); «імунореактивних клітин нейросерпіну» (нейросерпін-імунореактивних клітин) та ін.

3. У таблицях 3.1 та 3.2 зайві позначки значущості відмінностей (*) у перших строках («9-10» тижнів).

4. Текст подекуди містить пунктуаційні помилки.

Вказуючи на ці недоліки, слід визнати, що вони є незначними і не знижують загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи.

Крім того, під час знайомства з матеріалами дисертації виникли окремі запитання, а саме:

1. Ви досліджували макрометричні параметри моста, а саме його довжину, ширину і висоту, і встановили динаміку змін цих показників. З отриманих Вами даних помітно, що ці лінійні розміри моста змінюються не пропорційно і не синхронно. Чим, на Вашу думку, це можна пояснити?
2. Чим, на Вашу думку, можна пояснити різницю у збільшенні площі рухового ядра відвідного нерва у порівнянні з такою трійчастого і лицьового нервів?
3. Четвертий розділ Вашої роботи присвячено дослідженню рухових ядер моста, п'ятий розділ – чутливих. Чи виявили Ви відмінності будови та динаміки змін цих ядер?
4. Вами проведено морфометричне дослідження плодів без урахування їхньої статі. Відомо, що темпи росту деяких мозкових структур можуть відрізнятися у плодів чоловічої та жіночої статі. Що Вам відомо про статеві відмінності розвитку моста людини?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота *Лопаткіної Оксани Павлівни* є самостійною, завершеною науковою працею, в якій наведено теоретичне обґрунтування та міститься нове вирішення актуального наукового завдання щодо встановлення морфометричних параметрів моста на різних рівнях його структурної організації (органному, гістологічному, цитологічному) та закономірностей їх динаміки у пренатальному періоді онтогенезу людини. Отримані результати відповідають меті та завданням дослідження; робота містить наукову новизну та має практичне значення. Наукові положення,

висновки і практичні рекомендації мають достатній рівень обґрунтування. Проведене дослідження відповідає всім нормам біоетики.

За актуальністю обраної теми, об'ємом дослідження, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, достовірністю результатів і обґрунтованістю висновків, повнотою опублікування матеріалів дисертаційна робота, що захищається, повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії ...», затвердженого постановою КМУ № 44 від 12.01.22 р. та вимогам до оформлення дисертацій, затверджених Наказом МОН України від 12.01.17 р. № 40, а її авторка, ЛОПАТКІНА Оксана Павлівна, заслуговує на присвоєння ступеня *доктора філософії* в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія»

Офіційний опонент:

завідувач кафедри соціально-гуманітарних
і біомедичних дисциплін Приватного закладу
вищої освіти "Харківський інститут медицини
та біомедичних наук",
доктор медичних наук, професор

Олександр СТЕПАНЕНКО