

ВІДГУК

офіційного опонента професора Школьнікова В. С. на дисертацію та автореферат Проняєва Дмитра Володимировича «Закономірності морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів у перинатальному періоді онтогенезу», поданої до офіційного захисту в спеціалізовану раду Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

Актуальність обраної теми дисертації

Пізнання закономірностей становлення будови і топографії плода має важливе значення для тлумачення істинного напрямку процесів органогенезу, механізмів нормального формоутворення органів, виникнення анатомічних варіантів та вроджених вад. Для практичної охорони здоров'я є важливим уточнення часу появи тих, чи інших внутрішньоутробних перетворень, які у цілому забезпечують системогенез плода. Тому, постає потреба викристалізувати спільний погляд науковців щодо оцінки морфологічних характеристик на усіх етапах розвитку плода людини, адже й досі відсутня єдина система, в якій морфогенез плода був би висвітлений у повній хронологічній послідовності.

Однією з причин перинатальної та неонатальної смертності є мальформації, частота яких в Україні становить 20,3 на 1000 новонароджених. Вроджені аномалії, які потребують хірургічної корекції, виявляються у 3 % новонароджених. Смертність від вроджених вад внутрішніх органів посідає третє місце у загальній структурі дитячої смертності протягом першого року життя. Серед дорослих людей-інвалідів більшість становлять особи, які народились у 33-36 тижнів гестації, тобто недоношеними.

Також слід зазначити, що останнім часом порушення репродуктивної функції у жінок набуло особливої актуальності. У багатьох країнах світу безплідними є від 8 до 29% подружніх пар. В Україні налічується близько 1 млн

безплідних шлюбів, з них 60-76 % припадає на жіночу безплідність. Значною перешкодою на шляху до батьківства дорослих стають мальформації статевих органів дівчат.

Встановлення перинатальних закономірностей морфологічних перетворень внутрішніх жіночих статевих органів, значно покращить шляхи розроблення нових та удосконалення існуючих методів корекції вродженої патології, чим зумовлена актуальність даного дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Буковинського державного медичного університету і є складовою комплексних науково-дослідних робіт кафедр анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії; анатомії людини імені М.Г. Туркевича "Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статево-вікових особливостей будови і топографо-анатомічних співвідношень органів та структур у онтогенезі людини" (№ держреєстрації 0110U003078) і "Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини" (№ держреєстрації 0115U002769). Здобувач є відповідальним виконавцем вказаних НДР та співвиконавцем наукових досліджень щодо вивчення перинатального морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів.

Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях

Базуючись на аналізі 334 джерел літератури, нормативних документів та державних програм у галузі охорони здоров'я автором визначено тему та спрямування подальшого наукового дослідження.

Про відповідність та обґрунтованість завдань і висновків дисертації свідчить оптимально кількісно та якісно підібраний досліджуваний матеріал. Дослідження проведене на 140 препаратах трупів плодів людини та 20 препаратах трупів новонароджених. Окрім цього, для вивчення були використані колекції серій гістологічних зрізів з музею кафедри анатомії,

клінічної анатомії і оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету. Дослідження препаратів плодів масою 500,0 г і більше проведено у Чернівецькій обласній комунальній медичній установі „Патологоанатомічне бюро” згідно договору про співпрацю.

Для досягнення мети використано комплекс морфологічних методів дослідження: виготовлення та мікроскопія серій послідовних гістологічних і топографо-анатомічних зрізів, звичайне і тонке препарування, виготовлення комп'ютерних 3-D реконструкційних моделей, ін'єкція судин, морфометричний, статистична обробка цифрових даних. Визначення скелетотопії досліджуваних органів виконували за допомогою рентгенологічних методів. Достовірність наукових результатів підтверджується наявністю первинної наукової документації. Засоби вимірювальної техніки, що використовувались під час виконання дисертаційної роботи відповідали технічним вимогам, пройшли перевірку територіальним органом Держстандарту України. Отриманий експертний висновок свідчить про можливість їх використання при виконанні дисертаційної роботи.

Матеріали дослідження розглянуті комісією з питань біомедичної етики БДМУ МОЗ України, яка встановила, що вони виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), наказу МОЗ України № 616 від 03.08.2012 р. Протоколи №7 від 18.04.2013 (етап планування) та № 4 від 19.12.2019 р.

Представлені матеріали дисертації Проняєва Дмитра Володимировича є достовірними і методично виконані на високому рівні.

У дисертаційній роботі уперше за допомогою сучасних і класичних методів анатомічного дослідження вивчено морфогенез, хронологічну послідовність формоутворення та просторово-часові взаємовідношення внутрішніх жіночих статевих органів впродовж перинатального періоду онтогенезу людини, у чому й полягає наукова новизна даного дослідження.

Уперше встановлено особливості вікової варіабельності форми та

розмірів яєчників, маткових труб, матки та піхви у плодів і новонароджених

Проведений комплексний статистичний аналіз морфометричних параметрів внутрішніх жіночих статевих органів, встановлено відмінності їх фетальної анатомії та визначено вплив синтопічних органів на морфогенез.

Викладений у дисертації матеріал відображує достовірність та обґрунтованість наукових положень та висновків, що виносяться на захист.

Результати досліджень автором неодноразово доповідалися на різних наукових конференціях і конгресах. За темою дисертаційної роботи опубліковано 64 наукові праці, з них 28 статей у спеціалізованих наукових виданнях (23 – у фахових виданнях України, у т.ч. одна стаття у журналі Web of Science та п'ять – у зарубіжних періодичних виданнях), дві монографії та 32 публікації на наукових форумах різного рівня. Отримано два деклараційні патенти України на корисну модель.

В опублікованих роботах повністю віддзеркалені основні результати дисертаційного дослідження.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

У поданій праці зокрема встановлено, що на початку плодового періоду яєчники мають видовжену тригранну форму, а до кінця плодового періоду та у новонароджених набувають овальної форми. Варіантами форми яєчника плодів є сплюснена, сегментна та веретеноподібна.

Уперше встановлено різновиди форми просвіту піхви плодів. Встановлено, що у плодів 5-6 місяців у верхній і середній третинах піхви визначаються овальна, видовжено-овальна, зірчаста, а у нижній третині – Н-подібна та С-подібна різновиди форми піхви. Формування просвіту піхви у каудо-краніальному напрямку простежується до кінця 5-го місяця внутрішньоутробного розвитку.

Найбільшою варіабельністю форми характеризується рельєф дна матки, який може бути жолобуватим, горбкуватим, плоским і опуклим.

Уперше встановлено вікову стадійність форми маткових труб плодів – від вигнутої (на початку плодового періоду), зигзагоподібної та спіралеподібної (у

середині плодового періоду) до вигнутої спіралеподібної форми (наприкінці плодового періоду та у новонароджених).

Отримано нові, раніше невідомі дані стосовно хронологічної послідовності формоутворення внутрішніх жіночих статевих органів впродовж перинатального періоду онтогенезу людини. Уперше встановлені перинатальні анатомічні стандарти внутрішніх жіночих статевих органів. Визначено стадії становлення дефінітивної будови внутрішніх жіночих статевих органів, а також анатомічні передумови виникнення їх анатомічних варіантів та можливої природженої паталогії, що допоможе запобігти можливим ускладненням та стане підґрунтям для розробки нових методів їх корекції у плодів і новонароджених людини.

На основі виявлених закономірностей морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів встановлено періоди інтенсивного збільшення їх морфометричних параметрів: матки – 4-5-й місяці, яєчників – 5-6-й та 9-10-й місяці, маткових труб – 5-6-й та 8-9-й місяці, піхви – 4-5-й та 7-9-й місяці. Встановлено, що опускання правої та лівої маткових труб у порожнину малого таза відбувається нерівномірно і збігається з процесами опускання яєчників, що зумовлено їх тісними синтопічними зв'язками.

Під час виконання дисертації розроблені та апробовані два патенти на корисну модель: "Спосіб діагностики розвитку зв'язок внутрішніх жіночих статевих органів впродовж перинатального періоду онтогенезу людини" та "Спосіб діагностики розвитку матки впродовж перинатального періоду онтогенезу людини", які можуть широко використовуватись у практиці наукових робіт. Одержані дані про структурну організацію внутрішніх жіночих статевих органів є теоретичною основою для наступних експериментальних, порівняльно-анатомічних, порівняльно-ембріологічних досліджень у морфології.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації

Дисертація Проняєва Дмитра Володимировича «Закономірності

морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів у перинатальному періоді онтогенезу» та її автореферат оформлені згідно «Основних вимог до дисертацій та авторефератів дисертацій» ДАК України. Робота викладена українською мовою оформлена за традиційною схемою у відповідності до існуючих рекомендацій на 330 сторінках (263 сторінки основного тексту) і складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел – 334 (зокрема: 87 – кирилицею; 247 – латиницею), додатків. Дисертація ілюстрована 100 рисунками і 8 таблицями. Текст дисертації як за змістом, так і за редакцією, викладено та оформлено дисертантом якісно. Викладення основних положень за стилем та термінологією заслуговує позитивної оцінки.

У вступі на 9 сторінках автором обґрунтовано та висвітлено актуальність дослідження, розкрито зв'язок обраної теми з науковими програмами, темами та планами, сформульовано мету і задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача. Наведені відомості про апробацію основних положень дисертації, подано кількість наукових праць, опублікованих за темою дисертаційної роботи.

Розділ 1 «Сучасні відомості щодо розвитку та анатомії внутрішніх жіночих статевих органів (огляд літератури)» написаний літературною мовою з критичним підходом, носить аналітичний характер та відображає сучасне бачення автором проблематичних питань, складається з шести підрозділів. У даному розділі автором проаналізовано сучасні дані літератури, щодо розвитку маткових труб, матки, яєчників та піхви. Автор підсумовує розділ твердженням про високу зацікавленість морфологів питаннями розвитку та становлення внутрішніх жіночих статевих органів. Разом з тим відомості науковців з даної проблеми фрагментарні та несистематизовані.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» викладений на 14 сторінках.

Для досягнення мети використано комплекс адекватних морфологічних

методів дослідження, який включає виготовлення та мікроскопію серій послідовних гістологічних і топографо-анатомічних зрізів плодів та новонароджених окремих ділянок та органів таза і суміжних з ними структур трупів плодів та новонароджених, звичайне і тонке препарування під контролем бінокулярної лупи МБС-10, виготовлення комп'ютерних 3-D реконструкційних моделей, ін'єкцію судин, рентгенографічні методи, фотодокументування результатів морфологічних досліджень, статистична обробка цифрових даних, які одержані під час виконання морфометрії.

Результати власних досліджень відображені автором у шести розділах.

Розділ 3 «Розвиток і становлення топографії матки плодів» викладений на 30 сторінках. Розділ ілюстрований однією таблицею та 20-ма рисунками.

У результаті проведених морфологічних досліджень автором встановлена закономірна стадійність перетворення форми дна матки впродовж перинатального періоду, яка полягає у наявності чотирьох послідовних форм дна матки: жолобувата, горбкувата, пласка та опукла. Дисертантом статистично доведено закономірності зміни морфометричних параметрів матки з встановленням періодів прискореного та уповільненого їх росту.

Розділ 4 «Розвиток і становлення топографії піхви плодів» викладений на 31 сторінці. Розділ ілюстрований 21 рисунком.

У даному розділі автором встановлено певні закономірності динаміки морфометричних параметрів та морфологічних перетворень піхви, розвиток якої тісно пов'язаний з розвитком матки. У період переважання пласкої, горбкуватої або опуклої форми дна матки, починає чітко формуватися межа між матково-піхвовим каналом і сечо-статевою пазухою, оформлення складок слизової оболонки піхви та матки і склепінь піхви. Поряд з цим визначено періоди інтенсивного і уповільненого розвитку піхви.

Розділ 5 «Розвиток і становлення топографії маткових труб плодів» викладений на 31 сторінці. Розділ ілюстрований 16 рисунками та однією таблицею.

Встановлено, що маткові труби змінюють своє положення з висхідного до

низхідного через проміжне положення у прямокишково-матковій заглибині. Зміна форми відбувається з прямої на початку плодового періоду до вигнутої, потім звивиста і зигзагоподібна перед народженням. Період інтенсивного розвитку маткових труб спостерігався автором з 8 по 10 місяць, відповідно з 4 по 8 місяць – період уповільненого зростання.

Розділ 6 «Розвиток і становлення топографії яєчників плодів» викладений на 26 сторінках, ілюстрований 17 рисунками та однією таблицею. Розділ містить дані про певні закономірності розвитку яєчників у перинатальному періоді. Їх положення змінюється з висхідного на горизонтальне, через проміжне положення у прямокишково-маткову заглибину. Форма яєчників змінюється з видовженої трикутної до видовженої овальної і зникає їх сегментарна будова.

Встановлено періоди інтенсивного та уповільненого збільшення морфометричних параметрів яєчників, зокрема, з 4 по 5 місяць та з 8 по 9 місяць – період прискореного збільшення довжини яєчників. Товщина яєчників інтенсивно зростає з 8 по 9 місяць. Період прискореного збільшення ширини яєчників припадає з 4 по 5 та з 9 по 10 місяць.

Розділ 7 «Закономірності морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів новонароджених» викладений на 12 сторінках, ілюстрований 7 рисунками та однією таблицею. Автор дійшов висновку про те, що у новонароджених яєчники та маткові труби поступово зміщується з прямокишково-маткової заглибини внаслідок двох процесів: інтенсивного збільшення товщини матки та одночасного максимального наповнення прямої кишки меконієм, як наслідок, яєчники та маткові труби витісняються з матково-прямокишкової заглибини і займають низхідне дефінітивне положення.

Розділ 8 «Анатомічні передумови розвитку природженої патології внутрішніх жіночих статевих органів» викладений на 19 сторінках, ілюстрований 8 рисунками та однією таблицею.

У даному розділі автор дійшов висновку, що затримка злиття парамезонефральних проток у ембріональному періоді візуалізується у плодів у

вигляді дворогої матки перегородчастої піхви, подвоєння піхви тощо. Повна агенезія ж парамезонефральних проток призводить до агенезії матки та маткових труб. Навпаки ж, гіперплазія парамезонефральних проток призводить до таких порушень як: дидельфінна матка, подвійна матка, подвійна матка з подвоєнням піхви, подвійна матка з подвоєнням шийки матки і піхви, інші подвоєння матки: подвійна матка з однією шийкою, подвійна матка з двома шийками і однією піхвою.

Одночасно на нормальний морфогенез та топографію внутрішніх жіночих статевих органів впливають суміжні органи, більшою мірою це пряма кишка, а саме її наповнення меконієм, інтенсивність якого пришвидшує вихід маткових труб та яєчників з прямокишково-маткової заглибини і набуття дефінітивної топографії.

Висновки дисертаційної роботи базуються на результатах власних досліджень і відповідають їм за суттю, дають відповідь на поставлені завдання дослідження, які дозволили досягти поставленої мети.

Список літератури складений згідно вимогам бібліографічного опису ДАК МОН України.

Анотеза оформлена згідно вимог, що рекомендовані ДАК МОН України. В анотезі відображені усі розділи дисертації.

Робота має належний обсяг впроваджень. Дані, що отримані автором, широко впроваджені у навчальний та науковий процес закладів вищої медичної освіти України, що стане основою для розробки нових та удосконалення існуючих методів хірургічної корекції вродженої патології розвитку внутрішніх жіночих статевих органів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Принципових недоліків у дисертації та анотезі Проняєва Д. В. не встановлено, проте, є низка зауважень та побажань:

1. У "Огляді літератури" перший підрозділ не доцільно було б називати "Сучасні уявлення про закладку та ембріогенез сечо-статевого комплексу", оскільки відповідно до анатомічної номенклатури є сечові органи та статеві

системи: чоловічі або жіночі. Тим паче, основою дослідження автора є розвиток і становлення внутрішніх жіночих статевих органів. Крім того, сам "Огляд літератури" місцями має загальновідому (класичну) інформацію, що не є необхідним у докторській дисертації.

2. На мою думку слід було уніфікувати деякі терміни як, то "уроджена патологія" (стор. 36), або "природжені вади" (стор. 36) та далі по тексту. У "Переліку умовних скорочень" автор наводить аббревіатуру УВР – уроджені вади розвитку на яку також посилається у тексті.

3. У "Матеріалах і методах дослідження" автор визначав гестаційний термін плодів вимірюючи тім'яно-п'яткову довжину (ТПД), відповідно до загальноприйнятих таблиць визначення віку, тому не доречно було наводити вимірювання тім'яно-куприкової довжини (ТКД), то б то у положенні "сидячи", яка притаманна ембріонам та плодам раннього віку (стор. 67).

На стор. 67 – на мою думку не доречно використовувати термін «біоманекени новонароджених», оскільки використаний секційний матеріал не є штучним і не застосовується для клінічних тренувань, а суто для наукових досліджень.

Також, у другому розділі "Матеріал і методи дослідження" непотрібно детально описувати класичні методики, які відомі у науково-методичній літературі (стор. 72, 73).

4. У розділах власних досліджень бажано б уникати частого використання аббревіатур, оскільки це інколи заважає сприймати написане.

5. Усі фотографії бажано було зробити однакового формату та скоротити підписи під ними.

Разом з тим, вказані зауваження не є принциповими, не зменшують науково-теоретичного і практичного значення дисертації та не впливають на цінність проведеного дослідження.

При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Чим Ви поясните переважання жолобуватої форми дна матки у

плодів 4-5 місяців, а у плодів 6-10 місяця свідчить про затримку розвитку і можливість виникнення мальформацій у наступному?

2. З Вашого дослідження відомо, що яєчники на початку плодового періоду у більшості випадків мають сегментарну або часточкову будову, але на пізніх етапах розвитку яєчники мають одну частку або сегмент, чим Ви можете це пояснити?

3. З чим пов'язано виникнення звивистої та вигнутої форми маткових труб на пізніх етапах перинатального періоду?

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

На основі вищевикладеного можна дійти висновку, що дисертаційна робота Проняєва Дмитра Володимировича присвячена актуальній проблемі, є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою працею, яка містить раніше не захищені наукові положення, викладені автором теоретичні узагальнення, які в сукупності вирішують конкретну наукову проблему – встановлення закономірностей морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів у перинатальному періоді онтогенезу. Автором морфологічно обґрунтовано анатомічні передумови розвитку вродженої патології жіночої репродуктивної системи та нові методики анатомічного дослідження, що має суттєве значення для морфології.

Наукові положення роботи мають високий рівень новизни. За актуальністю, об'ємом досліджуваного матеріалу, комплексним методичним рівнем дослідження, науковою новизною та практичною значимістю отриманих результатів робота відповідає вимогам щодо докторських дисертацій.

Таким чином, дисертаційна робота Проняєва Дмитра Володимировича «Закономірності морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів у перинатальному періоді онтогенезу людини» повністю відповідає вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів" постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. зі змінами, внесеними постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про

затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія.

Офіційний опонент,

професор кафедри анатомії людини
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова,
доктор медичних наук, професор

Школьніков В. С.



Підпис Школьнікова В.С.

завіряю Вчений секретар Вінницького
національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова

О.А. Серебреннікова

«09» 02 2021 р.