

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
на дисертацію ПРОНЯЄВА Дмитра Володимировича
на тему: «ЗАКОНОМІРНОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ
ВНУТРІШНІХ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ПЕРИНАТАЛЬНОМУ
ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ»,

подану до захисту в спеціалізовану вчену 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

1. Актуальність обраної теми дисертації. Вади матки та піхви спостерігаються у 4,3-6,7 % жінок репродуктивного віку. За умов непліддя цей показник може сягати 8 %, а у пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності – 12,6-18,2%. Найчастіше трапляється подвоєння матки, двоорога матка, внутрішньоматкова перегородка, однорога матка. Внутрішньоматкова перегородка спостерігається від 1:200 до 1:600 новонароджених дівчат. У кожної 4000-5000 новонародженої дівчинки спостерігається аплазія матки та піхви, а у 1:50000 – новонароджених екстрофія сечового міхура або клоакальна вада розвитку. Причини виникнення природжених вад розвитку матки та піхви дотепер вивчені недостатньо. Проте, більшість дослідників вважають, що в основі їх генезу лежать спадкові чинники або вплив шкідливих чинників зовнішнього середовища.

У науковій періодиці трапляється чимало повідомлень про випадки виявлення природженої патології жіночої статеві системи та розроблення сучасних методів їх корекції. Досягнення вітчизняних науковців не мають аналогів у світі, зокрема розробляються і застосовуються власні ендоскопічні та комбіновані методи, в тому числі ті, що не мають аналогів у світовій практиці: створення штучної піхви з тазової очеревини при її аплазії; гістерорезектоскопічний метод розсікання внутрішньоматкової перегородки; створення співустя між маткою та піхвою при вродженій аплазії шийки матки та цервікального каналу; видалення рудиментарної матки та розсікання стінки замкнутої піхви з метою відводу менструальної крові. Слід зауважити, що більшість описаних методик хірургічної корекції природженої патології внутрішніх жіночих статевих органів застосовують після статевої зрілості пацієнта. Проте нині особливої актуальності набуває проблема розроблення методів

неонатальної, або навіть, фетальної хірургічної корекції уроджених вад. Саме тому питання перинатального морфогенезу, як основа для розроблення нових методів хірургічної корекції природженої патології, набувають особливої ваги.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планових комплексних тем: «Статеві-вікові закономірності будови і топографо-анатомічні взаємовідношення органів та структур в онтогенезі людини. Особливості вікової та статеві ембріотопографії» (№ держ. реєстрації – 0105U002927, шифр – І.Н.07.00.0001.05), науковий керівник – професор Ю.Т. Ахтемійчук та «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини» (№ держреєстрації: 0115U002769), науковий керівник – професор О.М. Слободян. Дисертант є відповідальним виконавцем вказаних тем. У рамках планової НДР виконуються дисертаційні дослідження науково-педагогічних працівників морфологічних кафедр (анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії; анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету).

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях. Дисертація викладена на 330 сторінках комп'ютерного тексту формату А4 (263 сторінки основного тексту) і документована 100 рисунками та 8 таблицями, які в логічній послідовності обґрунтовують достовірність викладеного матеріалу.

Комісія з питань біомедичної етики БДМУ МОЗ України встановила, що представлені дослідження виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.) і наказу МОЗ України № 616 від 03.08.2012 р. № 4 від 19.12.2019 р.

Висновок комісії про проведення первинної експертизи на наявність плагіату, дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Позитивним є те, що список цитувань за матеріалами дисертації містить лише

посилання на конкретні публікації і не переобтяжений посиланнями на джерела, які безпосередньо не стосуються теми дисертаційної роботи. Бібліографічний покажчик включає 334 джерел (із них: 87 – кирилицею; 247 – латиницею), оформлений згідно з чинними стандартами.

Уперше за допомогою сучасних та класичних методів анатомічного дослідження проведено вивчення статево-вікових особливостей становлення внутрішніх жіночих статевих органів та визначено закономірності їх просторово-часових перетворень впродовж перинатального онтогенезу людини. Уперше встановлено послідовність зміни форми яєчників впродовж перинатального періоду. Простежено та гістологічними методами підтверджено зміну форми яєчника з видовженої тригранної до округлої. Описано перехідні їх форми, виявлено стадійність їх формоутворення. Уперше на основі проведених морфометричного та статистичного аналізу доведено наявність періодів уповільненого та прискореного розвитку внутрішніх жіночих статевих органів. Обґрунтовано та простежено становлення варіантів будови яєчників, матки, піхви та маткових труб. Встановлено їх критичні періоди розвитку та анатомічні стандарти відповідно до періодизації розвитку організму. Проведено комплексний статичний аналіз параметрів внутрішніх жіночих статевих органів на певних етапах перинатального розвитку. Досліджено особливості змін статистичних результатів між віддаленими у часі групами об'єктів і проведено аналіз відмінностей їх статистичних закономірностей. Вперше встановлено достовірні, статистично значущі відмінності певних морфометричних параметрів внутрішніх жіночих статевих органів на різних етапах перинатального розвитку між розведеними у часі групами морфологічних об'єктів.

За результатами досліджень здобувачем, у співавторстві та одноосібно, опубліковано 64 наукові роботи, в яких автор оприлюднив найважливіші положення і висновки дисертаційної роботи. Із загального числа публікацій: 23 статті опубліковано у фахових наукових виданнях України та п'ять статей в іноземних періодичних виданнях, дві монографії та 32 публікації на наукових форумах різного рівня. Отримано два деклараційні патенти України на корисну модель. Матеріали дисертації були оприлюднені й обговорювалися на Міжнародних і Всеукраїнських

науково-практичних конференціях: Чернівці (2014-2019), Тернопіль (2015-2017), Харків (2016), Вінниця (2017), Миколаїв (2017), Bratislava (2016-2019), Cluj-Napoca (2019), Одеса (2019).

4. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження Проняєва Д.В. суттєво розширюють і поглиблюють знання про перинатальний морфогенез внутрішніх жіночих статевих органів. Важливими у теоретичному і практичному аспектах є відомості про встановлення морфометричних стандартів внутрішніх жіночих статевих органів на кожному з місяців плодового періоду. Дисертантом встановлено вікові особливості перинатального морфогенезу досліджуваних органів. У плодів 4-5 міс. жолобувата форма дна матки поєднується з плоским тілом. На 6-8 міс. дно матки сплюснене. Плоди 9-10 міс. та новонароджені характеризуються опуклим дном матки, що поєднується з потовщеним її тілом. Виявлені різновиди форми порожнини піхви у плодів з 6 міс. і до завершення перинатального періоду у верхній і середній її третинах: овальна, видовжено-овальна, зірчаста, а у нижній третині переважно спостерігається Н-подібна і С-подібна форми. Проняєвим Д.В. встановлено, що маткові труби змінюють свою форму та топографію від незначно вигнутих у висхідному положенні у плодів 4-5 міс. до значно вигнутих, горизонтально розміщених у плодів 6-8 міс. та до спіралеподібних маткових труб, занурених у прямокишково-маткову заглибину у плодів 9-10 міс. У новонароджених маткові труби повторно набувають горизонтального положення. Дисертант довів, що яєчники у плодів 4-6 міс. мають форму сплюсненої видовженої тригранної піраміди. На 7-8 міс. внутрішньоутробного розвитку яєчники набувають видовженої округлої форми, а до раннього неонатального періоду – овальної форми, наближеної до дефінітивної.

Виготовлені автором рисунки мікропрепаратів піхви, матки, маткових труб та яєчників, а також рентгенограми внутрішніх жіночих статевих органів, численні графіки та діаграми можуть бути використані в навчальній і науковій роботі морфологічних кафедр, при написанні підручників і навчальних посібників з нормальної і патологічної анатомії.

Не викликає сумніву, що важливими з практичної точки зору є дані про періоди

уповільненого та прискореного розвитку внутрішніх жіночих статевих органів, які можна характеризувати як критичні періоди їх розвитку та встановлення корелятивних взаємовідношень між досліджуваними органами на кожному місяці плодового періоду, що є підґрунтям для розробки нових та удосконалення існуючих методів хірургічної корекції природженої патології.

5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації. Дисертаційна робота Проняєва Д.В. “Закономірності морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів у перинатальному періоді онтогенезу” побудована в класичному стилі та відповідає основним вимогам ДАК України щодо оформлення докторських дисертацій. Робота є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке містить нове вирішення наукового завдання щодо встановлення закономірностей хронологічної послідовності морфогенезу та становлення синтопії внутрішніх жіночих статевих органів у плодів і новонароджених людини. Робота відповідає шифру спеціальності 14.03.01 – нормальна анатомія. Зміст автореферату Проняєва Д.В. відповідає основним положенням та структурі дисертаційної роботи.

У «Вступі» на 9 стор. дисертант обґрунтував актуальність проведеного дослідження, чітко сформулював мету та 9 завдань дослідження, визначив об'єкт та предмет дослідження, вказав методи дослідження, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначив свій особистий внесок, описав географію наукових форумів з апробацією результатів виконаної дисертаційної роботи.

Розділ 1 «Огляд літератури» висвітлений на 32 стор. і включає джерела, що висвітлюють сучасні уявлення про ембріогенез та статистичні дані щодо природженої патології і найпоширеніших захворювань внутрішніх жіночих статевих органів. Здобувач вдало проводить аналіз наукових матеріалів щодо особливостей розвитку внутрішніх жіночих статевих органів у перинатальному періоді онтогенезу та концентрує увагу на відомі порівняльно-ембріологічні й експериментальні дослідження з обраної теми.

Розділ 2 дисертації займає 14 стор. тексту, містить три таблиці та один рисунок і присвячений характеристиці матеріалу та методів дослідження, яке виконане на

достатній кількості матеріалу – 160 препаратів трупів плодів та новонароджених людини. Препарати плодів розподілено на дві групи: I група – 35 препаратів плодів, що померли впродовж 2017-2019 рр.; II група – 105 препаратів плодів із музею кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії БДМУ, що були зібрані впродовж 1995-2000 рр. Кожну з груп розподілено на 7 підгруп, які включали плоди 4-го та 5-го міс. внутрішньоутробного розвитку, а також плоди відповідно 5 міс. перинатального періоду.

Для вирішення поставлених завдань дисертантом використано комплекс адекватних 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: рентгенографія з попередньою ін'єкцією судин рентгенконтрастною сумішшю та комп'ютерна томографія, у тому числі й з попередньою аплікацією досліджуваних органів рентгенконтрастними мітками.

Вік плодів і новонароджених дисертант визначав за місяцевим календарем, шляхом вимірювання тім'яно-п'яткової довжин за таблицями Б.П. Хватова і Ю.Н. Шаповалова (1969), з урахуванням Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, затвердженої Наказом МОЗ України № 179 від 29.03.2006 р.

Розділ 3 дисертаційної роботи «Розвиток і становлення топографії матки плодів» містить 20 рисунків, зокрема висвітлює результати морфометричних, морфологічних та статистичних досліджень матки її кореляційні взаємозв'язки з довжиною плода та морфометричними параметрами яєчників, піхви та маткових труб.

Розділ 4 «Розвиток і становлення топографії піхви плодів». Поряд з визначенням перинатальної вікової варіантної будови піхви в розділі визначено періоди інтенсивного і уповільненого розвитку піхви. З 4-го по 5-й та з 6-го по 7-й місяці дисертант спостерігає періоди інтенсивного збільшення морфометричних параметрів піхви, а з 5-го по 6-й та з 6-го по 10-й – період уповільненого її розвитку.

Розділ документовано 21 рисунком.

Розділ 5 «Розвиток і становлення топографії маткових труб плодів» ілюстрований 16 рисунками. У даному розділі автор описує закономірності морфологічних перетворень маткових труб впродовж перинатального періода, зміну їх топографії та синтопічні взаємовідношення.

У розділі 6 «Розвиток і становлення топографії яєчників плодів», який документовано 17 рисунками автор дійшов висновку про зміну як топографії, так і морфології яєчників впродовж перинатального періоду. Їх положення змінюється з висхідного на горизонтальне, через проміжне положення в прямокишково-матковому заглибленні. Форма яєчників змінюється з видовженої трикутної до видовженої овальної і зникає їх сегментарна будова.

Розділ 7 «Закономірності морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів новонароджених» містить 7 рисунків та таблицю, в якій наведені основні, встановлені автором, органометричні стандарти внутрішніх статевих органів новонароджених;

Результати досліджень, які наведені у розділі 8 «Анатомічні передумови розвитку природженої патології внутрішніх жіночих статевих органів» дозволили автору дійти висновку про те, що затримка злиття парамезонефральних проток в ембріональному періоді візуалізується у плодів у вигляді дворогої матки, перегородкової 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 із подвоєнням піхви, подвійна матка із подвоєнням шийки матки і піхви, інші подвоєння матки: подвійна матка з однією шийкою, подвійна матка з двома шийками і однією піхвою. 8 рисунків, що містяться у даному розділі є ілюстративним підтвердженням достовірності одержаних результатів та значимості проведених досліджень.

Отримані результати представлені та підкріплені статистичним аналізом, на основі якого в роботі побудовано 8 таблиць, а також рисунки-діаграми та рисунки-графіки, які обґрунтовують описані в дисертаційній роботі положення і висновки. Зміст і форма викладу відповідних (3-8) розділів дисертації засвідчує вміння

дисертанта критично оцінювати одержані результати.

У розділі 9 “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” представлена у стислій формі підсумкова оцінка усієї роботи, яка свідчить про наукову ерудицію автора. Розділ носить аналітичний характер, дисертант аргументовано, порівнюючи з даними інших авторів, наводить результати виконаних ним наукових досліджень та наочно резюмує наукову і практичну значимість роботи. Даний розділ викладений на 25 сторінках.

Вірогідність наведених результатів дисертаційного дослідження обґрунтована тим, що всі положення та 9 висновків дисертаційної роботи сформульовані на підставі аналізу одержаних результатів з використанням достатнього за обсягом морфологічного матеріалу. Висновки, наведені у дисертаційній роботі, відповідають отриманим результатам дослідження, є достатньо конкретними і науково обґрунтованими.

5. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Одержані результати дисертаційної роботи Проняєва Д.В. впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедр: анатомії людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; анатомії людини Харківського національного медичного університету; анатомії людини Донецького національного медичного університету; анатомії людини ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; анатомії людини ДЗ "Луганський державний медичний університет"; клінічної анатомії, анатомії і оперативної хірургії ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; гістології ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; клінічної анатомії і оперативної хірургії та патоморфології Чорноморського національного університету імені П. Могили; морфології медичного інституту Сумського державного університету; клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького; анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету, анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.

Проведені здобувачем дослідження з нової точки зору розкривають спектр закономірностей нормального морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів у перинатальному періоді морфогенезу. Встановлені вперше в анатомічному дослідженні факти мають важливе значення для розробки нових та удосконалення існуючих методів корекції природженої патології жіночої статевої системи.

Вважаю, що отримані здобувачем результати дослідження практично значимі та можуть бути використані в нормальній анатомії, клінічній анатомії та оперативній хірургії, патологічній анатомії, гістології та ембріології, а також при написанні монографій, підручників та навчальних посібників.

6. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи Проняєва Д.В. слід вказати на редакційні огріхи, що вкралися при оформленні дисертації.

Дозвольте зупинитися конкретно на зауваженнях і побажаннях:

1. Вважаю, що варто було б узгодити написання числівників по всьому тексту дисертації згідно українського правопису. Подекуди в дисертації трапляються різні варіанти їх написання, наприклад: «плоди 4 міс.» або «плоди 4-го міс.» інколи числа автор пише прописом.

2. У тексті дисертації автор вживає терміни «сегментарний» та «часточковий» при характеристиці яєчника плодів 4-6 міс., як синоніми, на мою думку, ці терміни мають різні значення і варто було б визначитися, який із даних термінів слід вживати.

3. Згідно міжнародної анатомічної номенклатури правильно вживати термін «прямокишково-маткова заглибина», а не «матково-прямокишкова заглибина», як іноді трапляється по тексту дисертації.

Крім того, розглядаючи матеріали дисертації, виникли окремі запитання, на які хотілося б почути відповідь, а саме:

1. У своїй роботі Ви часто вживаєте вираз "анатомічні передумови розвитку природженої патології", скажіть будь ласка, що Ви розумієте під цим виразом? Які конкретно анатомічні особливості потенційно, на Вашу думку, можуть стати передумовами для розвитку природженої патології.

2. Вами було окремо досліджено анатомічні особливості піхви, матки, маткових труб та яєчників плодів та новонароджених, а чи виявлено Вами певні спільні тенденції зміни ознак впродовж перинатального періоду?

3. Скажіть будь ласка, з чим Ви пов'язуєте такий широкий діапазон топографічних змін яєчників та маткових труб впродовж перинатального періоду?

Вказуючи на існуючі незначні недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності і редакційні огріхи в оформленні рукопису дисертації не знижують наукової цінності, практичного і теоретичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків дисертації.

7. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.
Дисертаційна робота Проняєва Д.В. «Закономірності морфогенезу внутрішніх жіночих статевих органів у перинатальному періоді онтогенезу», подана до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є самостійним і завершеним дослідженням, яке містить теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у встановленні закономірностей хронологічної послідовності морфогенезу та становлення синтопії внутрішніх жіночих статевих органів у плодів і новонароджених людини, що є анатомічною основою для виконання діагностичних і лікувальних прийомів з приводу перинатальної патології.

Вважаю, що дисертаційна робота Проняєва Д.В. за актуальністю, об'ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним і практичним значенням, достатністю й повнотою опублікування матеріалу, апробацією на наукових конференціях повністю відповідає встановленим вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 567 від 27.07.2016,

№ 943 від 20.11.2019, Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Проняєв Дмитро Володимирович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – «нормальна анатомія».

Офіційний опонент,
завідувач кафедри медичної біології
Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я. Горбачевського,
доктор медичних наук, професор

Л.Я. Федонюк

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

