

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Тихолаза Віталія Олександровича
“Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у
пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях”,
подану до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02
при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова
МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

1. Актуальність теми. Пізнання закономірностей 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 важливим завданням є уточнення часу появи тих або інших внутрішньоутробних перетворень, які в цілому забезпечують системогенез плода.

Аналіз сучасної наукової літератури вказує на те, що вроджені вади розвитку центральної нервової системи є однією із найбільш гострих і актуальних медико-соціальних проблем сучасності і займають провідне місце в структурі дитячої смертності, захворюваності та первинної дитячої інвалідності. Вроджені вади розвитку центральної нервової системи складають 25 %, а їх частка в структурі перинатальної та дитячої смертності в даний час становить близько 30 %.

Основною метою науковців та клініцистів, що займаються проблемою вроджених аномалій, є зниження частоти первинної інвалідності дітей шляхом розробки критеріїв їх ранньої діагностики із застосуванням високоінформативних програм органо- та нейровізуалізації плода.

В довгастому мозку локалізовані судиноруховий центр, центр серцевої діяльності, дихальний центр, а також центри багатьох травних (слиновиділення, виділення шлункового і підшлункового соків, ковтання та ін.) і захисних (кашель, блювання і ін.) рефлексів. Порушення ембріогенезу структур довгастого мозку може стати причиною смерті плода або новонародженого.

Тому актуальним є дослідження морфологічних змін довгастого мозку на всіх етапах розвитку ембріона та плода людини, адже до сьогоднішнього часу відсутня єдина система, в якій морфогенез даного відділу ЦНС був висвітлений у повній хронологічній послідовності. Саме тому дисертаційне дослідження В.О. Тихолаза присвячене дослідженню фундаментальних проблем нейроанатомії та комплексному вивченню структур довгастого мозку під час пренатального періоду онтогенезу людини та при вроджених вадах розвитку є актуальним та своєчасним.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планових наукових робіт кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Встановлення закономірностей органогенезу і топографії внутрішніх органів грудної, черевної порожнини, а також структур центральної нервової системи плодів людини (макроскопічне, гістологічне, імуногістохімічне та УЗ-дослідження). Порівняння отриманих даних з аналогічними у плодів з вродженими аномаліями розвитку» (№ державної реєстрації 0113U005070).

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Робота виконана на достатньому кількісно та якісно репрезентативному досліджуваному матеріалі (дослідження виконано на 230 ембріонах та плодах людини віком 6-7 до 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку). Всі об'єкти були розподілені на вікові групи, у ембріонів та плодів в межах кожної групи проведено дослідження з використанням анатомічних, макрометричних, загальних гістологічних, нейрогістологічних, імуногістохімічних, морфометричних та статистичних методів дослідження. Для імуногістохімічного дослідження було використано маркери, які надали змогу оцінити проліферацію, апоптоз та диференціювання нервових клітин, тобто основні процеси, які відбуваються під час ембріогенезу ЦНС та впливають на формоутворення, ріст та функціонування структур довгастого

мозку. Вибрані методи дослідження відповідали поставленим завданням, що надало змогу простежити та об'єктивно оцінити закономірності морфогенезу структур довгастого мозку упродовж пренетального періоду онтогенезу людини та виявити їх особливості у плодів людини з вадами розвитку.

Заслуговує уваги індивідуальний методологічний підхід автора до обґрунтування досліджуваного матеріалу плодів людини із вродженими вадами розвитку, де для повноти вибірки дослідження було вперше, на основі протоколів розтинів патолого-анатомічного бюро, вивчена структура пізніх абортів та мертвонароджених у м. Вінниці і Вінницькій області.

Структуру наукової роботи з її текстовим обґрунтуванням та кількістю ілюстративного матеріалу (робота ілюстрована 45 фотографіями гістологічних препаратів та 29 таблицями) вважаю достатнім для узагальнень результатів та висновків щодо встановлення закономірностей будови структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу людини.

Всі висновки і узагальнення результатів логічно пов'язані з власними дослідженнями, сформульовані чітко і відображають суть, наукову новизну та практичну значимість виконаної роботи.

4. Наукова новизна результатів дослідження. Суттєву наукову новизну дисертаційної роботи, насамперед, визначає той факт, що за допомогою сучасних морфологічних методів дослідження виявлені закономірності морфогенезу і детально описана хронологічна послідовність формоутворення структур довгастого мозку людини протягом пренатального періоду онтогенезу та при мальформаціях, що дало змогу одержати нові науково обґрунтовані дані, які, суттєво, доповнюють сучасні уявлення про розвиток та становлення довгастого мозку в ембріональному та плодовому періодах. Встановлена індивідуальна і вікова анатомо-гістологічна мінливість та періоди інтенсивних та уповільнених фаз у становленні структур довгастого мозку. Встановлено асинхронний характер розвитку ядер довгастого мозку, а також нервових клітин, які утворюють дані ядра.

Уперше визначені особливості морфології довгастого мозку у плодів людини з вадами розвитку, які доповнюють знання у галузі тератології та дозволяють зробити прогностичний висновок про подальше виношування плоду.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Дослідження, проведене Тихолазом В. О. є вагомим, новим внеском у сучасну наукову базу теоретичної і практичної медицини. Отримані результати доповнюють та розширюють сучасні уявлення про розвиток та становлення довгастого мозку людини під час внутрішньоутробного періоду онтогенезу. Визначена варіанта норма макрометричних параметрів довгастого мозку може застосовуватися при УЗД-моніторингу вагітних. Аналізуючи основні положення дисертаційної роботи, які визначають її теоретичну та практичну значимість, слід також підкреслити, що кожне з провідних положень наукового дослідження є адекватними зі статистичної точки зору. Слід підкреслити, що про вагому теоретичну та практичну цінність дисертаційної роботи свідчать не лише наукові висновки, які були отримані і підтверджені безпосередньо в ході проведення дослідження, але й численні впровадження у навчальний процес і наукову роботу кафедр анатомії людини, гістології, цитології та ембріології ВНМЗ України (III-IV р.а.). Таким чином, за сукупністю головних критеріальних ознак дисертація Тихолаза Віталія Олександровича "Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях" об'єктивно відзначається широтою наукових напрацювань та глибиною тлумачень, які мають сучасний і, незаперечно, новаторський характер.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті та ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації. Матеріали дисертації достатньо відображені в авторефераті та в наукових і фахових виданнях. Основні положення дисертаційного дослідження викладені у 27 опублікованих наукових роботах. Журнали, в яких опубліковані статті належать до категорії фахових та рекомендовані

МОН України, географія яких дозволяє ознайомлення із результатами дослідження широкому колу науковців, а також в журналах Німеччини, Білорусі та у виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз. Таким чином, рівень викладення основного змісту дисертації в опублікованих працях, у тому числі у наукових фахових виданнях цілком відповідає загальноприйнятим вимогам та об'єктивно відображує головні наукові положення, які виносяться на офіційний захист.

Зміст автореферату Тихолаза В.О. є ідентичним змісту рукопису дисертації та повністю відповідає основним положенням ДАК України щодо оформлення дисертацій та авторефератів на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та основних положень дисертації.

Дисертація Тихолаза Віталія Олександровича викладена українською мовою на 334 сторінках машинописного тексту і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел а також 3 додатків.

Дисертація ілюстрована 64 рисунками і 29 таблицями, що свідчить про високий рівень насичення об'єктивним матеріалом.

Бібліографія складає 364 найменувань сучасних літературних джерел, з яких 91 викладені кирилицею і 273 – латиницею.

Структура викладення основних результатів дисертаційного матеріалу слід вважати цілком прийнятною для наукових досліджень подібного плану. Таким чином, наукова і літературна якість подання матеріалу та стилю дисертації не викликають ніяких заперечень.

Анотація дисертації викладена українською та англійською мовами (згідно наказу МОЗ України №40 від 12 січня 2017 року).

У вступі (10 стор.) дисертант переконливо та логічно обґрунтовує актуальність теми дисертації та необхідність її виконання, її теоретичне і практичне значення, чітко формулює мету і завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, підкреслює особистий внесок здобувача, а також впровадження та апробацію результатів дослідження.

У розділі 1 «Огляд літератури», здобувачем опрацьовані найновіші як вітчизняні, так і зарубіжні джерела. Розділ складається з чотирьох підрозділів і викладений на 40 сторінках. Тихолаз В. О. не тільки констатує ту чи іншу позицію авторів, але й вступає у полеміку, обґрунтовано викладає вузькі місця і неузгодженість низки положень, доводить необхідність розширення і вирішення ряду фундаментальних проблем, пов'язаних із розвитком та становленням структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження», написаному на 19 сторінках, обґрунтовано особливості підбору матеріалу, які розподілено на групи у хронологічному аспекті, методики та послідовність виконаного дослідження. Результати проведених досліджень слід вважати достовірними – саме цей факт засвідчують кількісна та якісна репрезентативність вибіркового спостереження, різнобічність та різноплановість матеріалів, які вивчалися, їх надзвичайно великий обсяг. Стан первинної документації, яка використана автором для обґрунтування основних положень дисертації зауважень не викликає.

Результати власних досліджень відображені автором у шести розділах.

У розділі 3 «Морфометричні параметри ромбоподібного мозку та макрометричні розміри довгастого мозку у пренатальному періоді онтогенезу людини», що викладений на 16 сторінках та складається з двох підрозділів, описані розміри базальної і крилоподібної пластинок та морфометричні параметри шарів нервової трубки ромбоподібного мозку ембріонів 6-7 тижнів на різних рівнях зрізу головного кінця нервової трубки. У плодів людини визначені макрометричні показники довгастого мозку. Автор

грамотно описує відмінності морфометричних, макрометричних параметрів у плодів різних вікових груп та порушення процесів формоутворення довгастого мозку при мальформаціях.

У розділі 4 «Структурна організація, морфометричні параметри епендимного шару та морфологія радіальної глії довгастому мозку у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях», що викладений на 23 сторінках та складається з трьох підрозділів, з'ясована морфологія епендимного шару в межах довгастого мозку та виявлені зміни морфометричних параметрів даного шару в процесі пренатального онтогенезу. Встановлено вікові особливості волокон радіальної глії під час внутрішньоутробного розвитку ембріона та плода людини. За допомогою імуногістохімічних маркерів з'ясовано зміни проліферативної та антиапоптичної активності клітин епендимного шару.

У розділах 5 «Структурна організація, морфометричні параметри рухових ядер черепних нервів довгастого мозку у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях» (30 стор.) 6 «Структурна організація, морфометричні параметри ядер нижнього оливного комплексу у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях» (25 стор.) 7 «Структурна організація, морфометричні параметри заднього ядра блукаючого нерва у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях» (15 стор.) 8 «Структурна організація, морфометричні параметри чутливих ядер черепних нервів довгастого мозку у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях» (27 стор.) виявлено асинхронний характер росту та диференціювання ядер довгастого мозку та нервових клітин даних ядер в процесі пренатального онтогенезу, досліджено макроструктуру ядер довгастого мозку. Виявлені терміни встановлення нервовими клітинами ядер довгастого мозку остаточної структури та форми, визначені морфометричні параметри нервових клітин та їх ядер та виявлені періоди їх інтенсивного росту. та виявлені закономірності Встановлено

характер та рівень експресії білків S100 та синаптофізину в нейробластах нейронних комплексів довгастого мозку.

У розділі 9 "Аналіз і узагальнення результатів досліджень" (34 стор.) наведено узагальнені дані, отримані дисертантом і порівняні із даними літератури, що описують подібні результати.

Висновки дисертаційного дослідження обґрунтовані та змістовні, підтверджені результатами досліджень.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових недоліків у дисертації та авторефераті В.О. Тихолаза не виявлено, проте є ряд зауважень:

1. Дисертація написана державною мовою, але містить незначні русизми та терміни, що потребують уточнення згідно міжнародної анатомічної номенклатури.

2. Не всі мікрофотографії містять позначки описаних в тексті дисертації анатомічних та гістологічних структур.

3. Доцільно було б збільшити кількість літературних джерел опублікованих впродовж останніх 5 років забрати джерела 20-ти та 30-ти річної давності.

Запитання до дисертанта, що виникли в процесі рецензування:

1. Як Ви пояснюєте менші значення середньої площі нервових клітин ядра під'язикового нерва у плодів людини 37-38 тижнів, ніж у плодів людини 34-35 тижнів?

2. Чим зумовлено різне співвідношення товщини епендимного шару в різні періоду онтогенезу людини?

Разом з тим, зазначені зауваження і дискусійні питання не принижують цінності й вірогідності наукових результатів, отриманих автором.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертації можна використовувати у науковій роботі профільних кафедр. Зокрема, інтегроване дослідження у подальшому розвитку структур інших відділів головного мозку та використання вже отриманих дисертантом даних щодо розвитку довгастого мозку дозволить сформулювати загальну концепцію процесів органогенезу структур центральної нервової системи. Подальше дослідження особливостей структуризації довгастого мозку плодів людини із мальформаціями є необхідним для накопичення таких даних, що можуть застосовуватися у клінічній діяльності для профілактики їх виникнення.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Тихолаза В.О. відповідає паспорту спеціальності 14.03.01 - нормальна анатомія. В роботі не використовуються положення кандидатської дисертації автора. У публікаціях здобувача і в авторефераті відображені основні положення дисертації.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю, відповідністю змісту і висновків меті та завданням дисертаційна робота Тихолаза Віталія Олександровича на тему «Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях» відповідає пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015 і № 567 від 27.07.2016) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 - нормальна анатомія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Завідувач кафедри анатомії людини,
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор



В.Г. Черкасов