

В І Д Г У К

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Тихолаза Віталія Олександровича “Закономірності розвитку структур
довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при
мальформаціях”, яка подана до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02
Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

1. Актуальність теми.

Фундаментальним завданням біології та медицини є розкриття тонких механізмів ембріогенезу людини та пошук факторів, які викликають порушення його нормального перебігу. Особливу актуальність набуває дослідження послідовних морфологічних перетворень, які відбуваються в процесі розвитку центральної нервової системи у зв'язку з регулювальною та координувальною її функцією та становленням рефлекторної діяльності в процесі онтогенезу людини. Разом з тим актуальним є дослідження розвитку тих відділів центральної нервової системи, які контролюють життєво важливі функції організму людини.

Довгастий мозок як відділ головного мозку, в якому містяться центри, які здійснюють зміну фаз дихання, забезпечують тонус периферійних судин, регуляцію частоти та сили серцевих скорочень, а також асоційовані з ядром блукаючого нерва центри слиновиділення, секреції шлункових та кишкових залоз, підшлункової залози та печінки, регуляції моторики травного тракту – визначає зацікавленість дослідників до встановлення закономірностей його розвитку, виявленню механізмів, які здійснюють розвиток організму в цілому.

Дослідження процесів морфогенезу та структурної організації довгастого мозку людини впродовж пренатального онтогенезу допоможе зрозуміти ступінь зрілості і функціональних можливостей життєво важливих центрів зосереджених в ньому, а поєднано з морфометричним дослідженням – виявити кількісні зміни, що відбуваються під час нейроонтогенезу даного

відділу головного мозку. Надзвичайно важливим є морфологічне дослідження довгастого мозку у плодів людини з вадами розвитку, оскільки виявленні порушення допоможуть глибше зрозуміти механізми розвитку мальформацій та в подальшому розробити комплекс лікувальних та профілактичних заходів. Саме тому, дисертаційна робота Тихолаза В.О. є актуальною та своєчасною.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність, новизна та повнота їх викладу в опублікованих працях.

Дослідження виконано на достатньо високому науковому рівні, отримані нові науково обґрунтовані теоретичні результати, які у сукупності вирішують наукову проблему, що полягає у встановленні закономірностей розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу.

Представлена робота виконана в рамках планової науково-дослідницької роботи на базі кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова “Встановлення закономірностей органогенезу і топографії внутрішніх органів грудної, черевної порожнин, 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). У її виконанні автору належить ідея дослідження проблеми та результати дослідження структур довгастого мозку ембріонів і плодів людини та порівняння отриманих даних у плодів людини із вадами розвитку.

Наукова новизна одержаних даних полягає у тому, що дисертантом уперше встановлені особливості розмірів базальної та крилоподібної пластинок та взаємовідношень шарів нервової трубки заднього мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку.

Автором встановлено хронологію змін органометричних параметрів довгастого мозку у плодів людини під час пренатального періоду онтогенезу та виявлені періоди прискорених темпів росту довгастого мозку у внутрішньоутробному періоді розвитку людини.

Виявлено вікові особливості клітинного складу епендимного шару четвертого шлуночку, який покриває дорсальну поверхню довгастого мозку, проведено його морфометричне дослідження на різних рівнях та виявлені закономірності їх будови у ембріонів та плодів людини.

Уперше вивчена морфологія радіальної глії довгастого мозку та встановлені особливості її вікових змін протягом пренатального періоду онтогенезу людини.

Уперше встановлені закономірності зміни площі ядер, нейроblastів та ядер нейроblastів довгастого мозку у ембріонів та плодів людини, виявлені темпи інтенсивного та повільного їх росту, а також доведено їх асинхронний характер змін під час внутрішньоутробного періоду розвитку. Уперше досліджено особливості форми та будови нейроblastів ядер довгастого мозку та визначенні закономірності їх змін у плодів різного гестаційного віку. Виявлені морфологічні зміни нервових клітин під час пренатального онтогенезу поглиблюють уявлення стосовно їх диференціювання.

Уперше виявлені закономірності експресії імуногістохімічних маркерів віментину, S-100, синаптофізину, Ki-67, Vcl-2 в довгастому мозку у ембріонів та плодів людини різного гестаційного віку.

Уперше встановлені органо-, гісто- та цитометричні параметри та особливості структури довгастого мозку у плодів людини з вадами розвитку.

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.

Дисертаційна робота Тихолаза В.О. виконана на великій кількості досліджуваного матеріалу. Вагомим є високий рівень методологічного забезпечення дослідження, що суттєво підкріплює доказовість отриманих даних. Результати дослідження та дані наукової літератури дозволили виконати теоретичне узагальнення та здійснити нове вирішення науково-практичного завдання, яке полягає у визначення закономірностей розвитку довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу.

У висновках викладено найбільш важливі результати, одержані в дисертаційній роботі, наголошується на якісних та кількісних показниках здобутих результатів, обґрунтовується їх вірогідність.

Матеріали дисертації оприлюднені на провідних наукових зібраннях з проблем, що вивчались: на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Значення морфологічних наук на сучасному етапі розвитку медицини” (Чернівці, 2014), VI з’їзді анатомів гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Запоріжжя, 2015), на науково-практичній конференції “Інноваційний потенціал світової науки – XXI сторіччя” (Запоріжжя, 2015), науково-практичній конференції “Сучасні наукові дослідження” (Чернівці, 2015), науково-практичній конференції “Актуальні наукові дослідження в сучасному світі” (Переяслав-Хмельницький, 2015), міжнародній науково-практичній конференції “Потенціал сучасної науки” (Київ, 2016).

За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, серед яких 22 статті в рекомендованих ДАК МОН України наукових фахових журналах (у тому числі 1 – у Німеччині, 1 – у Білорусі, 6 – у виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз); решту – у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій та з’їздів.

3. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Дисертація Тихолаза Віталія Олександровича “Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях” є завершеним науковим дослідженням, містить незахищені наукові положення, відноситься до фундаментальних досліджень, оскільки проблема встановлення закономірностей розвитку довгастого мозку залишається однією з актуальних у анатомії людини, а отримані дані значно розширюють існуючі уявлення стосовно даних питань.

Отримані результати дослідження поглиблюють і доповнюють існуючі уявлення про нейроонтогенез довгастого мозку, з нових позицій висвітлюють структурну організацію епендимного шару, радіальної глії та ядер довгастого мозку в період внутрішньоутробного розвитку, що має важливе значення для з'ясування морфологічних передумов виникнення мальформацій та механізмів розвитку набуті патології. Результати дисертаційної роботи можуть стати основою для подальшого вивчення морфогенезу довгастого мозку на спеціально відібраному матеріалі від матерів із певною клінічною патологією, а також еталоном для вивчення розвитку довгастого мозку в екологічно несприятливих регіонах.

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

Дисертація складається з анотації (викладеної українською та англійською мовами), списку публікацій здобувача, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу “Матеріал та методи дослідження”, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, який містить 364 найменування, з яких 91 викладені кирилицею і 273 – латиницею та трьох додатків. Дисертація викладена українською мовою на 334 сторінках, ілюстрована 64 рисунками і 29 таблицями.

Основні положення дисертації ідентичні змісту автореферату.

У “Вступі” (стор. 22-31) дисертант обґрунтував актуальність проведеного дослідження, сформулював мету та завдання дослідження, визначив об’єкт та предмет дослідження, аргументовано вказав методи дослідження, показав наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначивши свій особистий внесок, надав перелік наукових форумів, на яких відбувалась апробація результатів виконаної наукової роботи.

Розділі 1 “Огляд літератури” (стор. 32-71), складається з чотирьох підрозділів у яких, відповідно до поставлених завдань дослідження, автор надав джерела, що висвітлюють сучасні уявлення стосовно розвитку ЦНС та довгастого мозку в пренатальному періоді онтогенезу людини, а також обґрунтував нейроспецифічність імуногістохімічних маркерів та доцільність їх застосування для дослідження тих морфологічних змін, які відбуваються в процесі нейроонтогенезу.

У розділі дисертації 2 “Матеріали і методи дослідження” (стор. 72-90) представлені матеріал і методи дослідження. Методи дослідження відповідають поставленій меті та завданням дослідження, яке проведено на 230 ембріонах та плодах людини від 6-7 до 39-40 тижнів. Матеріал для дослідження отримували у Вінницькому обласному патологоанатомічному бюро та пологових будинках м. Вінниці, після переривання маткової вагітності.

За висновком комісії з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (витяг з протоколу засідання Комітету біоетики ВНМУ імені М.І. Пирогова № 11 від 16.10.2014 р.) робота виконана з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції про захист прав та гідності людини у зв’язку із застосуванням досягнень біології та медицини (1996) та матеріали дослідження не заперечують основним біоетичним нормам Гельсінської декларації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за

участю людини прийнятої 59-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації у 2008 році.

У розділі 3 “Морфометричні параметри ромбоподібного мозку та макрометричні розміри довгастого мозку у пренатальному періоді онтогенезу людини” (стор. 91-106), який складається з двох підрозділів, описане дослідження органометричних параметрів шарів нервової трубки на різних зрізах головного мозку, визначені розміри базальної та крилоподібної пластинок на рівні ромбоподібного мозку у ембріонів людини 6-7 тижнів. У плодів людини визначені органометричні параметри довгастого мозку та олив та визначено їхні зміни протягом пренатального періоду онтогенезу людини.

У розділі дисертації 4 “Структурна організація, морфометричні параметри епендимного шару та морфологія радіальної глії довгастому мозку у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях” (стор. 107-129), який складається з трьох підрозділів, дисертант послідовно описує морфологію епендимного шару та топографію волокон радіальної глії у ембріонів та плодів людини. Результати морфологічного дослідження базуються на вивченні гістологічних препаратів. Автор наводить результати дослідження проліферативної активності та рівня апоптозу, які визначає за допомогою відповідних маркерів, встановлює особливості морфології епендимного шару у плодів людини з вадами розвитку.

У розділі 5 “Структурна організація, морфометричні параметри рухових ядер черепних нервів довгастого мозку у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях” (стор. 130-159), який складається з трьох підрозділів дисертантом викладено результати дослідження структури подвійного ядра та ядра під’язикового нерва, визначено морфометричні параметри даних ядер у плодів людини протягом пренатального періоду онтогенезу людини. Також детально описана зміна форми та розмірів нейробластів, а також особливості експресії імуногістохімічних маркерів в рухових ядрах довгастого мозку.

У розділі 6 “Структурна організація, морфометричні параметри ядер нижнього оливного комплексу у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях” (стор. 160-184), який складається з двох підрозділів викладено особливості метричних параметрів ядер нижнього оливного комплексу, визначено терміни їх появи та зміну структури. Дисертантом описано ступінь диференціювання нейронів даних ядер.

У розділі 7 “Структурна організація, морфометричні параметри заднього ядра блукаючого нерва у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях” (стор. 185-199) викладено результати гістологічного, імуногістохімічного та морфометричного дослідження заднього ядра блукаючого, досліджено його структуру та диференціювання нейронів у плодів людини різного терміну гестації.

У розділі 8 “Структурна організація, морфометричні параметри чутливих ядер черепних нервів довгастого мозку у ембріонів та плодів людини без вад розвитку та при мальформаціях” (стор. 200-226) описано морфогенез ядра одинокого шляху та спинномозкового ядра трійчастого нерва. Виявлені терміни встановлення нервовими клітинами чутливих ядер довгастого мозку остаточної структури та форми, виявлені періоди їх інтенсивного росту.

У проведеному дисертаційному дослідженні встановлені особливості будови довгастого мозку та структури його ядер у плодів людини з вадами розвитку.

У розділі 9 “Аналіз і узагальнення результатів досліджень” (стор. 227-260) дисертант чітко узагальнює головні здобутки своєї праці, проводить паралелі з даними інших авторів та виділяє пріоритетні прикладні шляхи подальшого використання одержаних результатів.

Висновки дисертаційного дослідження відповідають поставленим завданням, мають об’єктивний характер, чітко окреслюються з матеріалів проведеної роботи, цілком логічні та привертають увагу вагомою науковою новизною і практичною значимістю.

Отже, дисертація побудова за класичною схемою, містить всі необхідні розділи. Аналіз змісту дисертації свідчить про її завершеність в цілому, високий методичний рівень досліджень, значну наукову новизну та вагоме практичне значення отриманих результатів.

Автореферат дисертації за своєю структурою відповідає існуючим вимогам, докладно та об'єктивно відображає зміст і основні результати дисертаційної роботи.

5. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Визначені та обґрунтовані дисертантом закономірності макрометричних і морфометричних параметрів, а також структурна організація довгастого мозку людини протягом пренатального онтогенезу можуть бути використані не тільки в галузі морфологічних наук, таких як анатомія людини та ембріологія, а також застосовані в клінічній практиці, зокрема у неврології дитячого віку.

Використання гістохімічних маркерів та інтерпретація результатів отриманих в процесі дослідження може бути впроваджено у патологоанатомічну практику.

6. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно відмітити редакційні та технічні помилки при оформленні дисертації:

1. У тексті дисертації виявляється незначна кількість орфографічних та друкарських помилок, які не впливають на зміст та цінність результатів дослідження.
2. У "Вступі" потрібно дещо скоротити актуальність теми (з 4 до 2,5 стор.).
3. У розділі "Матеріали та методи дослідження" для кращого сприйняття характеристики використаних імуногістохімічних препаратів потрібно було б

надати більш розширену їх оцінку та навести угоди про співпрацю, де виконувалися дослідження (номер, від якого числа).

4. Ілюстрації гістологічних препаратів великі і займають цілу сторінку, доцільно було б їх розділити.

Перелічені зауваження не носять принципового характеру і не зменшують значимість роботи, а також розроблених автором наукових положень та висновків.

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

1. Яке значення у нейрогенезі структур довгастого мозку відіграє апоптоз нейробластів та гліальних клітин?
2. В яких структурах довгастого мозку в процесі його нейрогенезу встановлено вами високий рівень апоптозу?

7. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Тихолаза Віталія Олександровича “Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях” є завершеною, самостійною науковою роботою, яка містить нові результати, що мають теоретичне та практичне значення для медицини, в сукупності вирішують важливу наукову проблему щодо визначення закономірностей морфо- і гістогенезу, змін органометричних параметрів довгастого мозку та каріоцитометричних показників нейронних комплексів довгастого мозку у пренатальному періоді онтогенезу людини та виявлені їх особливості у плодів з вадами розвитку. Сформовані в дисертації наукові положення та висновки науково обґрунтовані, достовірність їх зумовлена достатнім фактичним матеріалом, отриманим під час використання адекватних поставленим завданням методів дослідження. Основні положення дисертації опубліковані у фахових виданнях, їх кількість відповідає вимогам ДАК МОН України.

Вважаю, що на підставі викладеного аналізу дисертаційна робота Тихолаза Віталія Олександровича “Закономірності розвитку структур довгастого мозку людини у пренатальному періоді онтогенезу та при мальформаціях” за актуальністю, обсягом, науковою новизною одержаних даних, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, теоретичним і практичним значенням, достатністю і повнотою опублікування матеріалу, апробацією на наукових форумах різного рівня відповідає встановленим вимогам п.10 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (із змінами, внесеними відповідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015 і № 567 від 27.07.2016) щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

Завідувач кафедри анатомії, топографічної
анатомії та оперативної хірургії

Вищого державного навчального закладу України

“Буковинський державний
медичний університет” МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



О.М. Слободян

Підпис професора О.М. Слободяна засвідчую:
Вчений секретар Вищого державного
навчального закладу України
“Буковинський державний
медичний університет”



І.І. Павлуник