

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Вишого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»
Хмари Тетяни Володимирівни на дисертаційну роботу аспіранта кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України Ковальчук Катерини Сергіївни «Особливості морфогенезу яєчників потомства щурів після введення прогестерону самкам під час вагітності» (анатомо-експериментальне дослідження), представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.010 Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом МОН України від 06.05.2020 р. № 603 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

Актуальність теми дисертації.

Збереження репродуктивного здоров'я жіночого населення України залишається ключовою медико-соціальною проблемою та фактором національної безпеки. Серед найважливіших проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає проблема невиношування вагітності. В Україні питома вага невиношування в загальній кількості вагітностей становить 15-23% всіх встановлених вагітностей і не має тенденції до зниження. Основною ланкою в процесі гестації є гормональна адаптація до вагітності. У процесі розвитку фізіологічної вагітності відбувається фізіологічний підйом рівня прогестерону, спочатку за рахунок продукції жовтим тілом яєчника, а починаючи з 9-го тижня вагітності – завдяки плаценті, що формується. Значна кількість наукових робіт присвячена актуальному та дискусійному питанню фетального програмування, дослідженню наслідків впливу лікарських препаратів на ріст та розвиток дитини після народження. Широке використання гормонів у акушерсько-гінекологічній практиці, а зокрема препаратів

прогестерону під час вагітності при загрозі викидня та невиношуванні вагітності, при використанні його у допоміжних репродуктивних технологіях може бути однією із причин порушень формування, диференціювання та функціонування органів репродуктивної системи після народження. Даному питанню присвячена певна кількість анатомо-експериментальних робіт – дослідження наслідків впливу препаратів прогестерону на дозрівання репродуктивної системи, а саме органа-мішені – яєчників – при моделюванні порушень у системі мати-плацента-плід шляхом введення цього гормону вагітним самкам. Одержані експериментальні наукові дані на лабораторних тваринах також підтверджуються і клінічними випадками. Однак, дотепер залишаються фрагментарними і суперечливими питання щодо процесів морфогенезу яєчників після народження, потребують більш поглибленого дослідження механізми, що здійснюють контроль над диференціюванням клітин, змінами їх мікрооточення у постнатальному періоді розвитку. У зв'язку з цим, у рамках комплексного підходу, що використовують морфологи Запорізької анатомічної школи при вивченні морфо-функціональної організації органів і структур у пре- та постнатальному періодах розвитку у нормі та за умов експерименту, є цікавим, оригінальним та пріоритетним дослідження структурно-функціональної організації яєчників у нормі та можливих порушень з боку їх функціонування.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України за темою: «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньоутробному періоді» (№ держреєстрації 0115U003875). Тему дисертації затверджено на засіданні науково-планової комісії (протокол № 10 від 11.11.2016 р.). Умови виконання та проведення експерименту за участю

лабораторних тварин не суперечили сучасним вимогам біоетики та морально-етичним нормам, що було підтверджено протоколом № 14 від 19.12.2019 р. засідання Комісії із питань біоетики Запорізького державного медичного університету.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень,
висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Отримані наукові результати та положення дисертації базуються на достатній кількості експериментального матеріалу – препаратах яєчників 168 щурів на 1, 3, 9, 14, 21, 30, 45, 60 та після 90 доби життя. Тварини розподілено на три групи по 56 щурів: інтактну, експериментальну та контрольну. Слід зазначити, що потомство щурів експериментальної групи було отримано від самок, яким з 15-ої по 18-ту добу вагітності внутрішньом'язово вводили 2,5% масляний розчин прогестерону у дозуванні 0,33 мл. Для досягнення поставленої мети та завдань дисертантом вдало застосовано сучасні та інформативні методи морфологічного дослідження. Для підтвердження достовірності отриманих даних використовувались адекватні методи статистичної обробки одержаних результатів. Висвітлений у дисертаційній роботі матеріал супроводжується достатньою кількістю якісних фото мікропрепаратів, електронограм, діаграм і таблиць, які є досить інформативними та у повній мірі відображають обсяг проведеного дослідження. Автором детально проаналізовано та інтерпретовано отримані результати з порівнянням джерел літератури, що дозволяє зробити ґрунтовні висновки. 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. За результатами досліджень здобувачем, у співавторстві та одноосібно, опубліковано 12 наукових робіт, у яких авторка оприлюднила найважливіші положення і висновки дисертаційної роботи.

Наукова новизна отриманих результатів.

За допомогою гістологічних, лектингістохімічних, імуногістохімічних методів та методу електронної мікроскопії вивчено особливості мікроскопічної будови яєчників потомства щурів, народжених від самок, що мали порушення гормонального фону у період вагітності. Дисертантом уперше встановлено, що в яєчниках потомства тварин експериментальної групи протягом перших трьох місяців життя відбувається порушення темпів дозрівання фолікулів, пов'язані із більш ранньою появою пухирчастих яєчникових фолікулів. Також у експериментальних тварин відмічається затримка формування пулу примордіальних фолікулів протягом перших трьох діб після народження. Вперше встановлені зміни у співвідношенні відносної площі, яку займають всі типи фолікулів, сполучна тканина та судини кровоносного русла протягом усього періоду спостереження. Доведено, що після введення прогестерону самкам у потомства щурів спостерігається поступове зменшення відносної площі, яку займають примордіальні фолікули, на тлі зростання вмісту сполучної тканини та колагенових волокон та зменшення відносної площі кровоносних судин. Доповнено дані щодо співвідношення клітинного складу яєчників, а саме: поступове зменшення кількості макрофагоцитів та дендритних клітин і дисбаланс у співвідношенні фібробластів та фіброцитів у потомства експериментальних тварин. Також доповнено наявні відомості про розподіл та співвідношення про- та протиапоптотичних білків p53 та bcl-2 у фолікулярних клітинах.

Практичне значення отриманих результатів.

Результати дисертаційного дослідження Ковальчук К.С. розширюють і поглиблюють знання про особливості формування оваріального резерву та процесів фолікулогенезу в яєчниках потомства щурів після впливу прогестерону у період вагітності.

Проведені аспіранткою дослідження з нової точки зору розкривають морфо-функціональні особливості будови яєчників потомства щурів після введення прогестерону самкам під час вагітності.

Виготовлені автором рисунки мікропрепаратів яєчників, а також електронोगрами яєчників щурів за умов норми та після введення прогестерону самкам під час вагітності можуть бути використані в навчальній і науковій роботі морфологічних кафедр, при написанні монографій, підручників і навчальних посібників з нормальної і патологічної анатомії, акушерства і гінекології.

Одержані результати дисертаційної роботи Ковальчук К.С. впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу морфологічних кафедр Запорізького державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Української медичної стоматологічної академії, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційної роботи висвітлено у 12 наукових працях. Із загального числа публікацій: 3 статті опубліковано у фахових наукових виданнях України і одна стаття в іноземному періодичному виданні (Німеччина), 8 публікацій – у матеріалах наукових форумів різного рівня. Матеріали дисертації були оприлюднені й обговорювались на VII Конгресі анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (Одеса, 2019), Всеукраїнських науково-практичних конференціях: Запоріжжя (2016, 2017, 2019), Суми (2018), Тернопіль (2018, 2019).

Загальна характеристика змісту та структури дисертації.

Дисертаційна робота Ковальчук Катерини Сергіївни «Особливості морфогенезу яєчників потомства шурів після введення прогестерону самкам під час вагітності» (анатомо-експериментальне дослідження) побудована в класичному стилі та оформлена згідно вимог МОН України. Робота є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке містить нове вирішення наукового завдання щодо встановлення особливостей структурної організації яєчників за умов норми, а також їхньої макромікроскопічної будови після введення прогестерону. Робота відповідає шифру спеціальності 14.03.01 – нормальна анатомія.

Дисертацію викладено державною - мовою на 187 сторінках машинописного тексту. Дисертаційна робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку джерел літератури і додатків. Робота містить 38 рисунків і 13 таблиць. Бібліографічний покажчик включає 247 джерел (із них: 49 – кирилицею; 198 – латиницею), оформлений, в основному, згідно з чинними стандартами.

У вступі на 6 сторінках здобувач обґрунтувала актуальність проведеного дослідження, чітко сформулювала мету та 5 завдань дослідження, визначила об'єкт та предмет дослідження, вказала методи дослідження, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначила свій особистий внесок, описала географію наукових форумів з апробацією результатів виконаної дисертаційної роботи.

Розділ 1 написаний змістовно, включає в себе наявні у вітчизняних та зарубіжних джерелах наукової літератури погляди щодо обраної теми дисертаційного дослідження, детально розкриває сучасні уявлення про структурно-функціональну організацію яєчників, їх реактивність під впливом гормональних препаратів. Автор детально висвітлює та аналізує стан

досліджуваної проблеми, порівнює з клінічними даними в тому числі, і підкреслює цим самим актуальність та значущість теми дисертаційної роботи.

Розділ 2 дисертації займає 6 сторінок тексту, містить 2 таблиці і присвячений характеристиці матеріалу та методів дослідження, яке виконане на достатній кількості матеріалу – 168 щурів. Здобувачем вказано дизайн дослідження, розподіл потомства тварин на три групи по 56 щурів, ґрунтовно описано експеримент. Методи дослідження відповідають поставленій меті і завданням дослідження. Як зазначав Іван Петрович Павлов: «...Метод – самая первая, основная вещь... От метода, от способа действия зависит вся серьезность исследования. Все дело в хорошем методе...Метод держит в руках судьбу исследования». Класичні традиційні методи експериментального морфологічного дослідження у цій роботі переросли в дослідження на високому сучасному рівні з використанням імуногістохімії, електронної мікроскопії, морфометрії та статистичного аналізу. До цього розділу суттєвих зауважень немає.

У розділі 3 результатів власних досліджень на 7 сторінках описано динаміку масо-ростових показників протягом перших трьох місяців постнатального життя у потомства щурів, народжених від експериментальних самок, яким вводили розчину прогестерону. Детально висвітлено особливості змін співвідношення показників маси тіла та потилично-куприкової відстані. Розділ містить 2 інформативні таблиці та 2 рисунки. Принципових зауважень щодо розділу не має.

Найбільш цікавим і фундаментальним, з моєї точки зору, є четвертий розділ дисертації, який присвячений внутрішній будові яєчників потомства тварин після впливу прогестерону у період внутрішньоутробного розвитку. Цей розділ містить два підрозділи. У підрозділі 4.1 висвітлено результати щодо особливостей постнатального морфогенезу яєчників потомства щурів упродовж перших трьох місяців після народження, змістовно описано відмінності у формуванні фолікулярного басейну в яєчниках між групами спостереження.

Дисертанткою простежена динаміка змін структурно-функціональної організації яєчників щурів у нормі та після введення прогестерону самкам під час вагітності у різні терміни спостереження: 1, 3, 9, 14, 21, 30, 45, 60 і 90 добу життя. Підрозділ 4.1. документовано 21 рисунком фото мікропрепаратів і діаграм та 4 таблицями, що є ілюстративним підтвердження достовірності одержаних результатів та значимості проведених досліджень. Цей розділ займає 30 сторінок рукопису дисертації.

Підрозділ 4.2 присвячений опису клітинного складу яєчників, детально проаналізовано співвідношення популяцій клітин у потомства тварин після впливу прогестерону у період вагітності. Ґрунтовно описано динаміку макрофагоцитів та дендритних клітин у різних структурах яєчника. Дані щодо розподілу макрофагоцитів у сполучній тканині та тека-шарі фолікулів, окрім рутинних гістологічних методик, також підтверджені імуногістохімічним методом із використанням антитіл до CD68 рецепторів на поверхні клітин. Окрім наведеного, у даному підрозділі напівкількісно у балах оцінено рівень експресії p53 та bcl-2 у фолікулярних клітинах фолікулів різних типів. Даний підрозділ 4.2. висвітлено на 30 сторінках, він містить 15 рисунків мікропрепаратів, електронних мікрофотографій яєчників, діаграм і 4 таблиці. З моєї точки зору, бажано було б збільшити кількість мікрофотографій.

У розділі 5 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» дисертант ретельно аналізує та інтерпретує отримані нею нові оригінальні наукові дані, вдало порівнює їх із науковими здобутками вітчизняних та зарубіжних авторів. Загалом розділ написано гарно, суттєвих зауважень немає.

На підставі отриманих результатів дисертантом логічно та стисло зроблено п'ять висновків, які повністю відповідають поставленим завданням.

Список використаної літератури, в основному, оформлено згідно вимог ДАК України, має достатню кількістю цитованих джерел зарубіжних та вітчизняних авторів.

Загалом, дисертаційна робота написана у традиційному стилі, логічно та послідовно викладені основні наукові положення, лаконічно сформульовано висновки, обґрунтованість яких обумовлена правильно вибраними методичними підходами до вирішення поставленої мети та завдань, достатнім обсягом експериментального матеріалу, використанням адекватних інформативних морфологічних методів дослідження, достатньою їх кількістю, високим рівнем науково-інформаційного супроводу та відповідною статистичною обробкою кількісних даних.

Відповідність змісту дисертації поставленим вимогам

У анотації в повному обсязі висвітлено основні теоретичні та наукові положення дисертаційної роботи. По своєму змісту дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертація є завершеною науковою працею, із чітко поставленими метою та відповідними завданнями, вдало підібраними сучасними методологічними підходами. Отримані наукові результати безсумнівно мають наукову новизну.

При рецензуванні дисертації мали місце наступні незначні недоліки: у роботі траплялися невдалі з точки зору стилістичної побудови речення, русизми. Бажано було відкоригувати назву підрозділів 1.1, 1.2 та розділу 4.2. Також у підрозділі 4.2 доречно було б збільшити кількість фото мікропрепаратів.

Слід більш чітко дотримуватися вимог держстандартів у підписах до рисунків, зокрема необхідно вказувати це фотографія макро- чи мікропрепарату, а також не потрібно писати слово «примітка» у підписах до рисунків.

Враховуючи практичну значущість отриманих результатів, бажано було б збільшити кількість впроваджень результатів дисертаційного дослідження (всього 5 актів впровадження у вищих навчальних закладах України).

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

У ході ознайомлення із дисертаційною роботою виникли наступні дискусійні питання:

1. Чим Ви можете пояснити, що на третю добу після народження в яєчниках тварин експериментальної групи спостерігаються структури, які є характерними для першої доби життя?

2. Як Ви можете пояснити зміни в динаміці дендритних клітин протягом дослідження? Яке значення може мати для яєчника зменшення їх кількості?

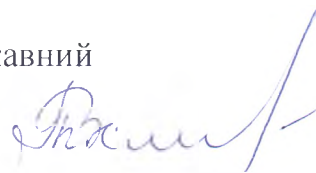
Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вчених звань»

Дисертаційна робота аспіранта Ковальчук Катерини Сергіївни «Особливості морфогенезу яєчників потомства щурів після введення прогестерону самкам під час вагітності» (анатомо-експериментальне дослідження) є закінченою науковою працею, яка виконана на досить високому методологічному рівні із використанням комплексу сучасних та адекватних методів морфологічного дослідження, має наукову новизну та важливе практичне значення. Отримані науково обґрунтовані результати поглиблюють уявлення про особливості структурної організації та реактивність яєчників потомства щурів після введення прогестерону самкам у період вагітності.

Вважаю, що дисертаційна робота Ковальчук Катерини Сергіївни повністю відповідає вимогам пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

професор кафедри анатомії
людини імені М.Г. Туркевича
Вищого державного навчального
закладу України «Буковинський державний
медичний університет»,
доктор медичних наук, професор



Т.В. Хмара

Підпис доктора медичних наук,
професора Т.В. Хмари засвідчую:
Вчений секретар ВДНЗ України
«Буковинський державний
медичний університет»

05.06.2020



І.І. Павлуник