

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Федонюк Лариси Ярославівни, завідувачки кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на дисертаційну роботу асистента кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету МОЗ України Хитрик Аліни Йосипівни «Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.035 в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 – Охорона здоров'я)

**Актуальність обраної теми дисертації.** Висока частота розповсюдження захворювань органів сечовидільної системи (20 % у дитячому віці і 30–50 % у дорослих) зумовлює надзвичайну значущість досліджень у цій сфері. Серед патологій органів сечовидільної системи 15–65 % припадає на патологію сечового міхура в різних вікових групах. В останнє десятиліття морфологічні дослідження в цій галузі залишаються пріоритетним напрямком розвитку медичної та морфологічної науки, необхідним для розкриття механізмів патогенезу, розробки методів профілактики, лікування вродженої та набутої патології сечовидільної системи.

Більшість змін органів сечовидільної системи і сечового міхура зокрема, виникають у період новонародженості або ще до народження дитини. Значний відсоток патології органів сечовидільної системи у плодів і новонароджених зумовлений складністю розвитку даної системи і багатьма факторами, які впливають на розвиток плода в пренатальний період. Відомий факт, що понад 60 % перинатальної патології виникає в антенатальному періоді. Основною причиною її розвитку вважається плацентарна недостатність, що призводить до хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Органи сечовидільної системи страждають при гіпоксії плода або новонародженого. Однією з найбільш поширених причин, що призводять до виникнення плацентарної недостатності і хронічної внутрішньоутробної гіпоксії є внутрішньоутробні інфекції, як ті, що виникли вперше, так і персистуючі в організмі матері. Антигенна стимуляція в антенатальному періоді розвитку може впливати двояко, викликаючи як зміни в імуноморфологічному комплексі, так і структурні перебудови в органах. Внутрішньоутробна антигенна стимуляція плоду призводить до передчасного виходу імунологічно незрілих Т-лімфоцитів та їх міграції до різних органів, в яких змінюються темпи формування місцевої лімфоїдної системи. Наслідки цих процесів, безумовно, можуть бути глобальними, оскільки загрожують імунологічною толерантністю, тенденцією до аутоімунних процесів. На сьогодні наслідки впливу антигенної стимуляції на органи сечовидільної системи і сечовий міхур зокрема, є маловивченими, що зумовлює увагу до нього в даній роботі.

Зазначене вище обумовлює необхідність детального вивчення морфологічних аспектів даної проблеми, визначає сучасність і актуальність

дисертаційної роботи Хитрик Аліни Йосипівни як в теоретичному, так і практичному значеннях.

**Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана в рамках плану наукових досліджень Запорізького державного медичного університету МОЗ України і є фрагментом комплексних наукових робіт кафедри гістології, цитології та ембріології: «Морфофункціональні особливості слизових оболонок і внутрішніх органів людини і тварин в нормі і після введення антигену», (2012–2017 рр., державна реєстрація № 0103U00939); «Імуноморфологічні особливості внутрішніх органів при дії ендо- та екзогенних чинників на організм», (2018-2022 рр., державна реєстрація № 0118U4250). Автор є співвиконавцем вищезазначених тем.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** У дисертаційній роботі вперше описані морфологічні зміни у структурі сечового міхура та особливості формування його локальної імунної системи після внутрішньоплідного антигенного навантаження. Встановлено, що найбільш вагомими морфологічними змінами (статистично значиме потовщення слизової оболонки, потовщення епітеліального шару слизової оболонки, гіпертрофія та гіперплазія гладких міоцитів м'язової оболонки сечового міхура, зміни ланки мікроциркуляторного русла) спостерігаються на ранніх термінах спостереження на тлі більш інтенсивного зростання кількості CD8<sup>+</sup>лімфоцитів на ум. од. пл. у слизовій оболонці сечового міхура тварин експериментальної групи.

У роботі за допомогою комплексної морфологічної оцінки вперше встановлені морфометричні критерії епітеліального шару та власної пластинки слизової оболонки сечового міхура, м'язової оболонки, ланок мікроциркуляторного русла і клітин гематогенного диферона сполучної тканини сечового міхура щурів у нормі та після пренатального введення антигена.

На підставі отриманих даних встановлено, що у щурів після пренатального антигенного навантаження відмічається порушення процесів диференціювання уротелія, про що свідчить факт внутрішньоклітинної затримки рідини в уротеліюцитах на ранніх термінах спостереження і потоншення епітеліального шару слизової оболонки сечового міхура на 90 добу.

Дисертанткою доповнені наукові дані щодо наявності у слизовій оболонці сечового міхура місцевого захисного бар'єра, специфічна ланка якого представлена дифузно розташованими лімфоцитами, макрофагами, плазмоцитами.

Імуногістохімічно вперше доведено, що у стінці сечового міхура тварин після пренатального антигенного навантаження відбувається збільшення кількості CD8<sup>+</sup>лімфоцитів на ум. од. пл. протягом першого місяця після народження, яке поступово змінюється превалюванням CD4<sup>+</sup>лімфоцитів серед клітинної лімфоїдної популяції пухкої волокнистої сполучної тканини, що свідчить про перехід від адаптивно-компенсаторних механізмів диференціювання морфологічних структур сечового міхура до репаративно-стабілізуючих процесів.

**Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.** Отримані дані доповнюють сучасні уявлення про будову сечового міхура і його локальну імунну систему. Наведені у виді графічного зображення і в таблицях вони можуть бути використані в якості критеріїв для подальших експериментальних досліджень, у практичній та науковій роботі морфологічних лабораторій. Встановлені зміни у структурі місцевого захисного бар'єра сечового міхура розширюють уявлення про роль вуглеводовмісних сполук у неспецифічній резистентності сечових шляхів. Тому результати морфометричного аналізу стінки сечового міхура після пренатальної дії антигена представляють інтерес для гістологів та імуноморфологів для уточнення морфологічних змін органа внаслідок антигенного впливу. Результати досліджень можуть бути використані для написання монографій, підручників, лекційних курсів з гістології, анатомії, урології, педіатрії, імунології.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава), кафедрі гістології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедрі КЛД ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Сформульовані в дисертації положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості досліджень експериментального матеріалу (192 щурі лінії Вістар у віці 1, 7, 14, 21, 30, 45, 60 та 90 днів постнатального життя). Дисертаційне дослідження сплановано та проведено методично вірно. Тварин було поділено на три групи: I – інтактні (64 щурів), II – контроль (64 тварин, яким внутрішньоплідно введено фізіологічний розчин), III – експериментальні тварини, яким введено антиген внутрішньоплідно (64 щурів). Дослідження проведені із застосуванням достатнього комплексу досліджень, а саме: гістологічний, морфометричний, електронікроскопічний, гістохімічний, а також дисертанткою проведено адекватну обробку матеріалу за допомогою статистичного методу. При імуногістохімічному дослідженні використовувалися моноклональні антитіла: «Мо а-Hu CD34, Clone QBEnd/10» («Thermo Scientific», США), склад імунних клітин визначався антитілами: «Мо а-Hu CD4, Clone MT310» («DAKO», Данія), «Мо а-Hu CD8, Clone C8/144B» («DAKO», Данія). Візуалізація отриманого матеріалу, морфометричне дослідження та мікрофотографування проводили за допомогою мікроскопа «Primo Star» фірми «Carl Zeiss», Німеччина та відеосистемі «AxioLab», із використанням комп'ютерної програми «ZEN 2011

blue software». Дослідження проводили при збільшенні  $\times 100$ ,  $\times 400$ , та при імерсійному збільшенні мікроскопа  $\times 1000$ .

Висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, базуються на основних положеннях роботи та відповідають поставленим задачам дисертаційної роботи.

**Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 7 статей у наукових фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз (6 – у вітчизняних і 1 – в іноземному), з них 5 без співавторів, 6 тез у матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій. Опубліковані праці в повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи.

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017», присвяченій дню науки (Запоріжжя, 2017); Всеукраїнській науково-методичній конференції, що присвячена 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету «Актуальні питання біології та медицини» (Суми, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (Запоріжжя, 2018); Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (Запоріжжя, 2019); VII Конгресі НТ АГЕТ України (Одеса, 2019); XXIII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль 2019).

**Структура і зміст дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 176 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, який містить 225 джерела (з них 169 – кирилицею, 56 – латиницею) та додатків. Дисертація ілюстрована 13 таблицями та 67 рисунками.

У «Вступі», який викладений на 8 сторінках, дисертант логічно обґрунтовує актуальність теми наукової роботи та необхідність вирішення наукового завдання, яке полягає у встановленні особливостей структурної організації сечового міхура щурів у нормі та після внутрішньоутробного впливу антигену. В даному розділі чітко визначені мета та задачі дослідження, показана наукова новизна та практичне значення отриманих результатів дисертаційної роботи, вказаний особистий внесок здобувача, вказані місця апробацій та публікації. Він містить всі складові, котрі рекомендовані для написання дисертаційних робіт.

Розділ 1 «Огляд літератури» викладений на 19 сторінках. В огляді літератури авторка на основі вітчизняної та зарубіжної літератури достатньо повно характеризує сучасні погляди на будову та морфогенез сечового міхура. Розділ містить 2 підрозділи, в яких детально розглядаються морфологічні особливості структурних елементів сечового міхура людини і щура в

постнатальному онтогенезі в нормі та морфологічні особливості структурних елементів сечового міхура під впливом факторів різної природи. В даному розділі не лише проаналізовані сучасні наукові роботи відносно різних аспектів досліджуваної проблеми, а й обґрунтовується необхідність продовження досліджень.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» представлений на 9 сторінках дисертаційної роботи, має чітку структуру та присвячений викладенню методологічних основ проведення наукових досліджень. Всі методи дослідження, а їх представлено шість, описані досить детально.

Результати власних досліджень відображені дисертантом у двох розділах.

Розділ 3 «Морфологічні особливості сечового міхура щурів у постнатальному онтогенезі» представлений на 20 сторінках. У даному розділі, дисертантка наводить результати щодо морфологічних особливостей сечового міхура інтактних і контрольних щурів з 1 по 90 добу постнатального онтогенезу, динаміку розвитку оболонок стінки сечового міхура, складу клітин гематогенного диферону слизової оболонки сечового міхура щурів в постнатальному онтогенезі, зміни кількості та розмірів судин гемомікроциркуляторного русла слизової та м'язової оболонки сечового міхура за допомогою комплексного гістологічного, морфометричного, електронномікроскопічного, гістохімічного, імуногістохімічного дослідження. Проведений імуногістохімічний аналіз кількісного складу та розподілу CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>-лімфоцитів слизової оболонки сечового міхура.

Крім 2 таблиць, розділ проілюстрований 21 рисунком. За результатами досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, опубліковано 7 наукових робіт у фахових виданнях.

Розділ 4 «Морфологічні особливості сечового міхура щурів у постнатальному онтогенезі після внутрішньоутробного введення антигену» представлений на 51 сторінках. У даному розділі, який складається з двох підрозділів, дисертантка відображає власні дані та наглядно демонструє зміни, що відбуваються у сечовому міхурі після внутрішньоутробного введення антигену. Дисертанткою представлено морфологічні особливості розвитку сечового міхура щурів експериментальної групи з 1 по 90 добу постнатального онтогенезу у порівнянні з щурами контрольної групи, відповідно, з використанням вищевказаних методів дослідження.

Результати дослідження зафіксовано в 9 таблицях та 24 рисунках, і вони відображені у 3 наукових виданнях.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» представлений на 17 сторінках. Обговорення отриманих результатів автором проведено старанно та об'єктивно. Дисертантка чітко підсумовує головні здобутки свого наукового дослідження та проводить паралелі з даними інших авторів, вона вміло узагальнює результати дослідження, дає їм критичну оцінку.

Результати дослідження викладені у 5 висновках, які достатньо обґрунтовані та логічно витікають із мети та відповідають поставленим завданням дослідження. Вони відображають основний зміст роботи та є цілком логічними.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.** Принципових зауважень щодо структури і змісту дисертації та автореферату немає. Але в дисертації мають місце окремі недоліки оформлення.

1. В дисертації на сторінках 58, 63, 71 та 134 є поодинокі граматичні та стилістичні помилки, зокрема найбільший підйом показника (збільшення значення), на протязі (протягом), підвищення діаметру (збільшення діаметра), далі (в подальшому).

2. Низька різкість кольорової мікрофотографії у мал. 3.14 – стор. 63.

3. Не по всьому тексту дисертаційної роботи використані умовні позначення.

4. У розділі 4 власних досліджень було б бажано цифрові дані, які зазначені в таблицях, вставити в текст дисертаційної роботи.

Вказані недоліки не мають принципового характеру і не впливають на науковий рівень і достовірність нових положень та висновків дисертаційної роботи.

Для дискусійного обговорення результатів дисертаційної роботи хотіла би поставити її автору наступні запитання:

1. З якою метою у Вашій роботі був використаний метод кореляційного аналізу і що це дало?

2. Чим на Вашу думку пояснюється зменшення кількості судин мікроциркуляторного русла на одиницю площі до 90-ої доби спостереження в досліджених Вами тварин як в експериментальній так і в контрольній групах?

3. Яка на Вашу думку причина судинного повнокрів'я переважно венозної ланки мікросудинного русла?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Отримані результати дослідження доповнюють сучасні уявлення про будову стінки сечового міхура, які наведені у виді графічного зображення і в таблицях та можуть бути використані при подальших експериментальних дослідженнях, у практичній та науковій роботі морфологічних, імунологічних лабораторій. Результати морфометричного аналізу стінки сечового міхура після пренатальної дії антигена представляють інтерес для анатомів, гістологів та імуноморфологів для уточнення морфологічних змін органа внаслідок антигенного впливу, а дослідження структури уротелію, мікросудинного русла сечового міхура – для урологів, імунологів, інфекціоністів, терапевтів для уточнення етіології та патогенезу захворювань сечового міхура.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі і науково-дослідній роботі на кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава), кафедрі гістології Державного закладу «Дніпропетровська медична

академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедрі КЛД ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

**Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертація Хитрик Аліни Йосипівни «Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена», що представлена до офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 Охорона здоров'я), є завершеною самостійно виконаною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну наукову задачу морфології стосовно будови сечового міхура.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Хитрик Аліни Йосипівни «Морфологічні особливості сечового міхура щурів в постнатальному періоді в нормі та після введення антигена», повністю відповідає вимогам, передбаченим п.п.10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами від 21.10.2020 року № 979 та від 09.06.2021 року № 608), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії а її автор заслуговує присудження ступеня доктор філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Завідувачка кафедри медичної біології

Тернопільського національного медичного університету

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Л. Я. Федонюк

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

18.10.2021

