

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Слободян Олександра Миколайовича, завідувача кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету 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 зумовлює надзвичайну значущість досліджень у цій сфері. Серед патологій сечовидільної системи 15-65 % припадає на патологію сечового міхура в різних вікових групах. В останнє десятиліття морфологічні дослідження в галузі нефрології та урології залишаються пріоритетним напрямком розвитку медичної 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 патологій органів сечовидільної системи у плодів і новонароджених зумовлений складністю розвитку даної системи і багатьма факторами, які впливають на розвиток плода в пренатальний період. Основною причиною перинатальної патології вважається плацентарна недостатність, що призводить до хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Страждають органи сечовидільної системи при гіпоксії плода або новонародженого.

Внутрішньоутробні інфекції є однією з найбільш поширених причин, що призводять до виникнення плацентарної недостатності і хронічної внутрішньоутробної інфекції, як ті, що виникли вперше, так і персистуючі в організмі матері. Антигенна стимуляція в антенатальному періоді розвитку впливає двобічно, 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. Нині наслідки впливу антигенної стимуляції на сечовидільну систему і сечовий міхур зокрема, є маловивченими, що зумовлює увагу до нього в даній роботі.

Зазначені обставини зумовлюють необхідність детального вивчення морфологічних аспектів цієї проблеми, визначають сучасність і актуальність дисертаційної роботи Хитрик Аліни Йосипівни як в теоретичному, так і практичному розумінні.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана в рамках плану наукових досліджень Запорізького державного медичного університету і є фрагментом комплексної наукової роботи 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 цих тем.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Встановлено, що найбільш значимі морфологічні перетворення (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 збільшення кількості CD8⁺лімфоцитів на ум. од. пл. у слизовій оболонці сечового міхура тварин експериментальної групи. Уперше описані морфологічні зміни у структурі сечового міхура та особливості формування його локальної імунної системи після внутрішньоплідного антигенного навантаження.

У роботі за допомогою комплексної морфологічної оцінки 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 і потоншення епітеліального шару слизової оболонки сечового міхура на 90 добу. Після пренатального введення антигена у сполучній тканині власної пластинки слизової, м'язової оболонки, та зовнішньої оболонки сечового міхура відбуваються гістохімічні зміни основної речовини.

Проведений гістохімічний аналіз дозволив виявити ослаблення місцевих неспецифічних протективних механізмів слизової оболонки сечового міхура антигенпремійованих щурів, що проявляється зниженням загального вмісту глікозаміноглікани та збільшенням вмісту сульфатованих глікозаміногліканів на ранніх строках спостереження. Доповнені наукові дані щодо наявності у слизовій оболонці сечового міхура місцевого захисного бар'єра, специфічна ланка якого представлена лімфоцитами, дифузно розташованими та у вигляді скупчень, макрофагами, плазмоцитами.

Імуногістохімічно доведено, що у стінці сечового міхура тварин після пренатального антигенного навантаження відбувається збільшення кількості CD8⁺лімфоцитів на ум. од. пл. впродовж першого місяця після народження, яке

поступово змінюється превалюванням $CD4^+$ 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

Встановлені зміни у структурі місцевого захисного бар'єра сечового міхура розширюють уявлення про роль вуглеводовмісних сполук у неспецифічній резистентності сечових шляхів. 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. 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 Тернопільського національного медичного університету 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 Полтавського державного медичного університету, кафедрі гістології Дніпровського державного медичного університету, кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету тощо.

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 щурів лінії Вістар у віці 1, 7, 14, 21, 30, 45, 60 та 90 діб постнатального життя). Дисертаційне дослідження сплановано та проведено методично вірно. Тварин було розподілено на три групи: I – інтактні (64 щурів), II – контроль (64 тварин, яким внутрішньоплідно введено фізіологічний розчин), III – тварини, яким введено антиген внутрішньоплідно (64 щурів). Дослідження проведені із застосуванням достатнього комплексу гістологічних, морфометричних, електронікроскопічних, гістохімічних, та сучасних імуногістохімічних методик, а також адекватної статистичної обробки матеріалу. При імуногістохімічному дослідженні використовувалися моноклональні антитіла: «Мо а-Ну CD34, Clone QBEnd/10» («Thermo Scientific», США), склад імунних клітин визначався антитілами: «Мо а-Ну CD4, Clone MT310» («DAKO», Данія), «Мо а-Ну CD8, Clone C8/144B» («DAKO», Данія).

Всі встановлені результати фотодокументовано якісними фотографіями. 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 і практичні рекомендації є обґрунтованими, базуються на основних положеннях роботи і 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 Конгрес 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 дисертантом обґрунтована актуальність, зазначена наукова новизна та практичне значення виконаного дослідження, сформульована мета роботи і задачі для її рішення.

В огляді літератури проаналізовані сучасні наукові роботи відносно різних аспектів досліджуваної проблеми, ґрунтується необхідність продовження досліджень.

Результати власних досліджень викладені у 3 і 4 розділах дисертації. Третій розділ власних досліджень дисертаційної роботи повноцінно

відображає власні дані щодо морфологічних особливостей сечового міхура інтактних і контрольних щурів з 1 по 90 добу постнатального онтогенезу, динаміку розвитку оболонки 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 $CD4^+$, $CD8^+$, $CD20^+$ -лімфоцитів слизової оболонки сечового міхура.

Четвертий розділ власних досліджень дисертаційної роботи розподілений на два підрозділи та присвячений морфологічним особливостям 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.

В п'ятому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» відображені узагальнені результати дисертаційної роботи. Проводиться співставлення отриманих дисертантом даних із результатами інших авторів, на підставі чого визначається новизна отриманих виконавцем даних.

П'ять висновків дисертації обґрунтовані, базуються на отриманих результатах, логічно завершують роботу та відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

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 спостерігаються невдалі вирази, орфографічні огріхи;
2. Низька різкість кольорової мікрофотографії у мал. 4.6 – стор. 83.

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 хотів би поставити її автору запитання:

1. За рахунок яких компонентів відбувалося збільшення товщини слизової оболонки сечового міхура щурів після внутрішньоутробного введення антигена?

2. Чим на Вашу думку пояснюється динаміка вмісту CD8⁺-лімфоцитів та CD4⁺-лімфоцитів у слизовій оболонці сечового міхура щурів після внутрішньоутробної антигенної дії?

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.

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».

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

завідувач кафедри анатомії, клінічної анатомії

**та оперативної хірургії Буковинського державного
медичного університету МОЗ України,**

доктор медичних наук, професор

О.М. Слободян

Підпис професора Слободяна О.М. засвідчую
Вчений секретар
Буковинського державного
медичного університету

08.10.2022



І.І. Павлуник