

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Вастьянова Руслана Сергійовича, завідувача кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В.Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України на дисертаційну роботу Данилів Оксани Дмитрівни «Вплив кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан та структуру трійчастого вузла в нормі та при гострому асептичному запаленні у щурів», подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду при Полтавському державному медичному університеті МОЗ України

Актуальність обраної теми.

Дослідження реакції структурних компонентів вузла трійчастого нерва, при запаленні та застосування методів корекції цього стану, являються однією з актуальних проблем клінічної нейростоматології, неврології та нейрохірургії. Поширеність травм трійчастого нерва, особливо в наших умовах, продовжує залишатися досить високою. Вона не має тенденції до зниження, що визначається високим рівнем травматизму щелепо-лицевої ділянки та зростанням частоти інфекційних захворювань і метаболічних порушень в організмі. Відповідно до сучасної класифікації захворювань системи трійчастого нерва, однією з причин патології є пошкодження запального генезу.

Трійчастий ганглії складається із нейронів, клітин глії та кровоносних судин. Зовні вузол вкритий сполучнотканинною капсулою, збагаченою кровоносними судинами. Гемомікроциркуляторне русло відіграє важливу роль у функціонуванні вузла трійчастого нерва, так як воно виконує метаболічну функцію.

Незважаючи на те, що у науковій літературі досить детально описані особливості будови трійчастого ганглію, неостаточно вирішеними є питання щодо ультраструктурної організації цього органу.

Відомо, що запалення це типовий патологічний процес, який виникає у результаті впливу пошкоджуючих чинників на організм. Асептичне запалення може бути спровоковане фізичними, хімічними, метаболічними або генетичними подразниками. Відповіддю на ці чинники є скоординований підхід нейро-судинно-тканинного компоненту, який спрямований на нейтралізацію негативного впливу та відновлення цілісності органу.

Викликати запалення може будь-який фактор, так званий флогоген. Серед них виділяють зовнішні та внутрішні флогогени, які в залежності від основних фаз запалення, спершу проявляються пошкодженням тканин і клітин; в другій фазі відбувається порушення мікроциркуляції; в третій забезпечується розмноження клітин та відновлення цілісності тканини.

Для завершення запального процесу необхідно декілька умов: припинення дії флогогенного фактору, синтез протизапальних медіаторів та факторів росту.

По даним наукових літературних джерел, достатньо ефективним засобом корекції запалення, різних за локалізацією органів і систем органів є застосування кріоконсервованих препаратів ембріо-фето-плацентарного комплексу, які виробляються в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м Харків). Ця низка препаратів налічує не тільки кріоконсервовані екстракти плаценти, а і кріоконсервовані фрагменти плацентарних тканин, препаратів виготовлених з пуповинної крові.

При використанні клітинної і тканинної трансплантації відбувається активація резервних сил організму, стимулюються нові механізми регенерації. На відміну від зрілих структур, клітини і тканини ембріофетоплацентарного комплексу більш пластичні, швидше проліферують, здатні диференціюватися в залежності від мікрооточення та містять велику кількість різних активаторів регенерації і диференціації.

Метод тканинної і клітинної трансплантації має ряд переваг. До них можна віднести невеликий об'єм донорського матеріалу та мінімальне хірургічне втручання, а також те, що реципієнт отримує низку біологічно

активних, збалансованих речовин природного походження, які впливають на процеси метаболізму та здатні виконувати замісні функції.

Таким чином, враховуючи все сказане вище, була поставлена конкретна мета роботи та 4 завдання. Відзначу, що дисертаційна робота, яка захищається, є актуальною та важливою для гістології, цитології, ембріології, фізіології, патологічної фізіології, а також для суміжних теоретичних та клінічних дисциплін, що дозволяє говорити про широкий діапазон отриманих результатів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.

Дисертація виконана на кафедрі гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету в рамках планової науково-дослідної теми: «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», № державної реєстрації 0119U102925.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Обґрунтованість та достовірність наукових положень дисертаційної роботи і вирішення поставленої мети і висновків не викликає сумнівів і визначається використанням в дисертаційній роботі якісно та кількісно репрезентативної вибірки.

Дослідження були проведені на 115 дорослих самцях білих щурів, що були розподілені на 3 групи: I група – контроль, яким вводили фізіологічний розчин; II група – тварини, яким підшкірно вводився фрагмент кріоконсервованої плаценти; III група – тварини, яким внутрішньо очеревино вводився λ -карагінен для моделювання гострого асептичного запалення; IV група – тварини, яким на тлі внутрішньо очеревиного введення λ -карагінену, підшкірно вводилась кріоконсервована плацента.

Для виконання поставленої мети у роботі були застосовані сучасні та відповідні задачам методи дослідження. На основі проведеного дослідження

дисертант зробив обґрунтовані й повні висновки, що логічно впливають зі змісту роботи та відображають основні положення дисертації.

Наведені результати дозволяють вважати, що структура роботи, стан і глибина аналізу, застосовані статистичні методи обрахування отриманих результатів забезпечують достовірність висновків, що дозволяє вважати висновки та наукові положення дисертації обґрунтованими.

Наукова новизна одержаних результатів

Проведені експериментальні дослідження дозволили авторові отримати принципово нові результати. Так, вперше показано, що при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти (II група), протягом термінів 3-30 діб нами відмічались розлади кровотоку в судинах гемімікроциркуляторного русла і стазом, що у свою чергу, призвело до набряку строми. Ці зміни, характерні для ексудативної фази запалення. Після цього кровоток поступово стабілізувався до повної його нормалізації на 14 добу.

В дисертації вперше доведено, що одноразове введення кріоконсервованої плаценти викликало активну реакцію яка проявлялась збільшенням тканинних базофілів, лімфоцитів та макрофагів на 5 добу дослідження. Після стабілізації кровотоку спостерігалось зменшення набряку строми трійчастого ганглія.

Вперше показано, що структурні компоненти паренхіми вузла трійчастого нерва, після одноразового введення кріоконсервованої плаценти, клітини-сателіти, нервові волокна залишалися інтактними протягом усіх термінів спостереження. Діаметри цитоплазми і ядер ПУН, їх об'ємна щільність та кількість клітин-сателітів проявлялась суттєвим збільшенням з максимальними значеннями на 10 добу дослідження.

Дисертанткою вперше показано, що гостре асептичне запалення (III група), змодельоване шляхом введення λ -карагінену, викликає статистично достовірне збільшення діаметрів судин гемімікроциркуляторного русла, що проявлялось на 10-21 доби.

Вперше показано, що при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення (IV група) з боку

гемімікроциркуляторного русла відмічалось збільшення діаметрів артеріол, капілярів та венул капсули та паренхіми вузла трійчастого нерва, яке проявлялось на 5-7 доби дослідження. Кількісна характеристика клітин (макрофагів, лимфоцитів та тканинних базофілів) ПВСТ капсули та перетинок встановлено, що достовірне збільшення цих елементів проявляється на 5-10 доби дослідження. Кількісні показники об'єму цитоплазми і ядер, об'ємної щільності ПУН та кількісний показник клітин-сателітів також активно реагували в IV групі на 7-10 доби експерименту. На кінець експерименту (30 доба), вищенаведені показники були в межах показників контрольної групи, або достовірно не відрізнялись від них.

Вперше експериментально доведено, що коригуючий вплив одноразового введення кріоконсервованої плаценти при гострому асептичному запаленні вузла трійчастого нерва, проявлявся в зменшенні його проявів на стадіях альтерації та ексудації, скорочуючи терміни запалення та посилюючи репаративні процеси. Відновлення структури вузла трійчастого нерва відбулося на 4-7 діб раніше.

Практичне значення результатів дослідження

Отримані результати можуть слугувати теоретичним підґрунтям для розробки методів корекції порушень гемімікроциркуляторного русла, клітинних компонентів, псевдоуніполярних нейроцитів та їх сателітів.

Одержані дані поглиблюють відомості про вплив одноразового введення кріоконсервованої плаценти на структурні компоненти вузла трійчастого нерва в нормі, розширюють уявлення про особливості морфології перебігу гострого асептичного запалення та корекції його введенням кріоконсервованої плаценти.

Сукупність отриманих даних свідчить про протизапальну дію кріоконсервованої плаценти при гострому асептичному запаленні та можуть бути використані для оптимізації програм комплексного лікування невритів вузла трійчастого нерва з скороченням термінів лікування на 4-6 діб.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідну роботу та використовуються у навчальному процесі на кафедрах гістології, цитології та ембріології, патологічної анатомії,

патологічної фізіології, анатомії людини та клінічної анатомії Полтавського державного медичного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Матеріали дисертаційної роботи в повному обсязі відображені у 14 роботах, з яких 5 статей у фахових виданнях України, 3 з яких входять у міжнародні наукометричні бази Scopus/WoS, та 7 публікацій у збірниках тез вітчизняних та міжнародних конференцій та 2 патенти.

Структура, стиль та обсяг дисертації

Дисертація Данилів О.Д, написана українською мовою і оформлена відповідно сучасних вимог ДАК МОН України, що висуваються до наукових праць на здобуття наукового ступеня доктор філософії (кандидат наук). Її викладено на 159 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, двох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел містить 168 найменувань, розміщених на 19 сторінках. Робота проілюстрована 50 рисунками та 10 таблицями.

Оцінка змісту дисертації: Зміст та результати роботи відповідають спеціальності 222 Медицина. Викладення матеріалу відзначається системністю, послідовністю, обґрунтованістю.

В анотаціях українською та англійською мовами стисло наведені основні положення дисертаційної роботи.

У *вступі* визначено актуальність проблеми, зв'язок з науковими планами, мета і завдання дослідження, об'єкт і предмет дослідження, апробація та особистий внесок дисертанта, впровадження результатів дослідження та структура дисертації.

Мета дисертації сформульована чітко і формує високу наукову та практичну значущість роботи. Розподіл задач на підпунктів демонструє системний підхід до вирішення поставлених завдань. Мета та задачі роботи

відповідають сучасним запитам у медицині, а також демонструють міждисциплінарний підхід до проблеми патологій нейростоматології, неврології та нейрохірургії.

Чітка структура дослідження, використання інноваційних методів і акцент на комплексному підході забезпечують високий потенціал результатів дослідження. Визначені об'єкт та предмет дослідження. Показано наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробацію та об'єм матеріалів дисертації. Об'єкт та предмет дослідження повністю відповідають меті та завданням роботи.

В *огляді літератури* приведено значну кількість наукових літературних даних будови структурних компонентів строми та паренхіми вузла трійчастого нерва. Показана їх реакція на запалення та введення біологічно активних речовин та препаратів стимулюючої дії. Досить детально описано застосування в медичній практиці препаратів ембріо-фето-плацентарного комплексу і зокрема кріоконсервованої плаценти на периферичну нервову систему та показано корегуючу дію компонентів плацентарних тканин при асептичному запаленні. Огляд написано цікаво, логічно, грамотною літературною мовою і переконливо підводить до сформульованих дисертанткою мети та завдань дослідження. У дискусійній манері проаналізовані сучасні вітчизняні та зарубіжні джерела наукової літератури. Форма аналізу літератури показує високу ерудицію здобувачки.

У *розділі матеріали і методи* авторка детально наводить використані методи дослідження, а саме: експериментальний метод – дослідження проводилися у штучно створених умовах; загальногістологічні методи – для встановлення закономірностей просторової організації вузла трійчастого нерва, а саме гемімікроциркуляторного русла та сполучно-тканинного і клітинного компонентів; електронно-мікроскопічний метод, виготовлення шліфів та опис патентів України.

Результати власних досліджень викладені автором у наступних трьох розділах.

У *третьому розділі* показано, що комплексне дослідження вузла трійчастого нерва у щурів із експериментальним одноразовим введенням кріоконсервованої плаценти, гострим асептичним запаленням спричиненим введенням λ -карагінену та введення в якості коректора кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення виявило стадійність змін при запальному процесі.

Запускався каскадний механізм патологічних реакцій, які характеризувались: реакцією сполучно-тканинних компонентів, а саме колагенових та еластичних волокон, резидентних та мігруючих клітин; реакцією гемімікроциркуляторного русла з розвитком набряку; деструктивно дегенеративними змінами паренхіматозного компонента (псевдоуніполярних нейронів), їх волокон; клітин сателітів вузла трійчастого нерва та зміною цих процесів компенсаторно-приспосувальними та регенераторними реакціями.

Протягом термінів 3-14 доби відмічались розлади кровотоку в судинах гемімікроциркуляторного русла і стазом, що у свою чергу, призвело до набряку строми. Ці зміни, характерні для ексудативної фази запалення, що відповідає загальновідомим фактам розвитку даного патологічного процесу.

Патологія паренхіми вузла трійчастого нерва, яка проявлялась пошкодження нейронів на індуковане кріоконсервованою плацентою та карагінаном запалення також показала характерну варіабельність змін.

Ознаки деструктивно-дегенеративних порушень виникали поступово і характеризувались поступовим розвитком набухання цитоплазми і ядра, що з часом посилювалось набряком. Візуально виявлялись більш інтенсивні зміни при ГАЗ чим при введенні кріоконсервованої плаценти. У деяких клітинах дегенеративно-дистрофічні процеси набували незворотного характеру, що призводило до їх загибелі. Деструктивно змінені нейрони були зморшкуваті, набували неправильної форми. В ядрах цих клітин розвивався каріопікноз та каріолізис. Навколо таких клітин формувалася широкий перинейрональний простір, зовнішні стінки якого були утворені клітинами-сателітами, які були

більш стійкими до пошкодження ніж ПУН. В ході експерименту виявлено динаміку морфологічних змін перинейрональної глії.

Четвертий розділ. Авторкою проведений статистичний аналіз та встановлений достовірно підтверджений факт, що судини гемімікроциркуляторного русла вузла трійчастого нерва при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти реагують практично синхронно, що виражалось спочатку збільшенням діаметрів протягом 3-7 діб, а потім зменшенням цього показника на 10-21 доби. На 30 добу цей показник суттєво не відрізняється від аналогічного в групі контролю. Аналіз кількісної характеристики клітинних компонентів капсули та перегородок вузла трійчастого нерва показав, що при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти, відмічається суттєве збільшення на 5 добу, а потім достовірне зменшення кількості цих клітин. На 30 добу кількісні показники достовірно не відрізняються з групою контролю.

Проведене дослідження показало, що одноразове підшкірне введення кріоконсервованої плаценти викликає реакцію судин гемімікроциркуляторного русла вузла трійчастого нерва щурів у перші два тижні спостереження у вигляді розширення діаметру артеріол, капілярів та венул та збільшення їх кровонаповнення. Найбільш виражені явища спостерігалися на 7-у добу. Отримані дані свідчать про стимулюючий вплив компонентів кріоконсервованої плаценти на судини гемімікроциркуляторного русла. Після одноразового введення кріоконсервованої плаценти ПУН, клітини-сателіти, нервові волокна залишалися інтактні протягом усіх термінів спостереження. Отримані дані підтверджують трофічний ефект кріоконсервованої плаценти.

Гостре асептичне запалення викликає збільшення діаметрів артеріол, їх діаметр, навіть на 30 добу не наближаються до значень контролю. Для венул характерним являється збільшення діаметрів протягом всього періоду експерименту. Але це збільшення виявлялось на ранніх та пізніх термінах. На кінець експерименту діаметр венул був суттєво більшим від групи контролю.

Для капілярів нами встановлена тенденція зниження діаметрів починаючи від початку експерименту і до 21 доби.

Аналіз кількісної характеристики клітинних компонентів капсули та перегородок вузла трійчастого нерва показав, що при гострому асептичному запаленні, відмічалось суттєве збільшення їх на 10-14 доби, а потім достовірне зменшення кількості цих клітин. Аналіз морфометричних показників: об'єму цитоплазми, ядра, об'ємної щільності ПУН, кількості клітин сателітів показав, що найбільш достовірно вираженими є показники 10-14 діб спостереження.

При одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення (IV група) з боку судин гемімікроциркуляторного русла відмічалось збільшення діаметрів артерійол, капілярів та венул капсули та паренхіми вузла трійчастого нерва, яке проявлялось на 7-10 доби дослідження.

Аналізуючи кількісну характеристику клітин (макрофагів, лімфоцитів та тканинних базофілів) ПВСТ капсули та перетинок встановлено, що достовірне збільшення цих елементів проявляється на 5-10 доби дослідження.

Кількісні параметри об'єму цитоплазми і ядер, показник об'ємної щільності ПУН та кількісний показник клітин-сателітів також активно реагували в IV групі на 7-10 доби експерименту.

У розділі аналіз та узагальнення результатів авторка, спираючись на літературні дані, обговорює можливі фізіологічні механізми отриманих результатів. Аналіз та обговорення отриманих результатів чітко структуровано, проводиться з використанням власних результатів, які порівнюються та співставляються з відомими даними. Рівень аналізу матеріалу із залученням низки наукових публікацій вказує на ерудицію дисертантки.

Висновки в повній мірі відбивають отримані результати та відповідають поставленим завданням. Їх об'єктивність та новизна не викликають сумнівів.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі. У дисертаційній роботі Данилів Оксани Дмитрівни не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання

дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

Зауваження та запитання щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи:

Принципових зауважень у змісті та оформленні дисертації в мене немає. В ході роботи з дисертацією виникли окремі зауваження, які носять виключно рекомендаційний характер і не зменшують наукової цінності роботи.

1. В чому полягає суть компенсаторно-відновних процесів при трансплантації кріоконсервованої плаценти?
2. Які біологічно активні речовини містить плацента взагалі та кріоконсервована зокрема?
3. Скажіть, будь ласка, чому в роботі ви використовували плаценту людини, а не щурів?

Наведені вище запитання виникли переважно в дискусійному аспекті.

Загальний висновок та оцінка дисертаційної роботи Вважаю, що дисертаційна робота «Вплив кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан та структуру трійчастого вузла в нормі та при гострому асептичному запаленні у щурів» подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеною науковою працею, що виконана дисертантом особисто, має значну наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Авторка наукової роботи досягнула мети дослідження, виконала всі задачі дослідження та зробила відповідні висновки. Загальна оцінка дисертації – позитивна. Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

Дисертаційна робота Данилів Оксани Дмитрівни «Вплив кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан та структуру трійчастого вузла в нормі та при гострому асептичному запаленні у щурів», за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконання, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів для

медицини повністю відповідає вимогам п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.) заслуговує на присудження ступеня доктор філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

