

## РЕЦЕНЗІЯ

*доктора медичних наук, професора кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї  
Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету,  
професора Нікітіної Ірини Миколаївни*

*на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії в галузі знань  
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» Сікори Катерини Олексіївни на тему:  
«Морфофункціональні зміни в матці за умов впливу солей важких металів»*

### **Актуальність теми дисертації.**

Проблемі забруднення навколишнього середовища важкими металами присвячено значну кількість наукових досліджень. При цьому, незважаючи на численні зусилля Всесвітньої організації охорони здоров'я та інших агентств із захисту довкілля, промисловий розвиток призводить до неконтрольованого забруднення цими поллютантами біосфери та виникнення загрози порушення природного балансу флори та фауни, що обґрунтовує важливість і актуальність вивчення даної проблеми й пошуку шляхів її вирішення для науки та суспільства. Відомо, що важкі метали у підвищених концентраціях виступають в якості токсикантів та здатні спричинити порушення на тканинному та клітинному рівнях. При цьому, наслідки цих змін надзвичайно складно передбачити, а питання щодо механізмів впливу важких металів на організм все ще залишаються не розкритими. Особливу увагу привертає складність розуміння розвитку патологій органів та систем, захворюваність яких домінує у промислово забруднених регіонах, де рівні накопичення та види хімічних елементів значно варіюють.

Відомо, що матка відіграє одну з ключових ролей в репродуктивній системі. Сучасними експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що порушення її функцій суттєво погіршує якість життя і в окремих випадках призводить до безпліддя та численних патологій, в зв'язку з чим, однією з проблем сучасної медицини є вивчення причин та механізмів розладів її функцій, що є широко розповсюдженою проблемою як в Україні, так і в світі. Більш того, вивчення механізмів екологічно-обумовлених порушень в матці, встановлення важливих діагностичних критеріїв оцінки перебігу та прогнозування термін-залежних змін, а також пошук ефективного коректору для зменшення наслідків впливу важких металів на організм, є надзвичайно цінним здобутком для науки, що допоможе більш диференційовано підійти до персоніфікації тактики діагностики та лікування.

Все це зумовило поставити цілком конкретну мету дисертаційної роботи, яка направлена на вивчення морфофункціональних особливостей матки статевозрілих щурів за умов експериментального впливу на організм суміші солей важких металів та оцінку ефективності застосування вітаміну Е для корекції їх дії. Відповідно до мети дисертанткою сформовано 6 завдань, які відповідають змісту та назві роботи і повністю реалізовані у процесі виконання.

Таким чином, з огляду на вище згадане, проведені дослідження та отримані результати слід вважати актуальними та такими, що направлені на вирішення завдань теоретичної медицини з акцентом на перспективу їх застосування у практичній діяльності.

Дисертаційна робота Сікори К.О. виконана відповідно з планом наукових досліджень кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету та є складовою частиною науково-дослідних робіт № 0119U100887, № 0121U100472 та № 0123U100111, де авторка працювала співвиконавцем.

#### **Біоетична експертиза дисертаційного дослідження.**

Дисертаційне дослідження «*Морфофункціональні зміни в матці за умов впливу солей важких металів*», виконане аспіранткою кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Сікорою Катериною Олексіївною, було схвалене комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету погодила експериментальний дизайн (протокол при плануванні № 2/10 від 10.10.2019 р. та протокол при завершенні № 3/5 від 16.05.2023 р.), яка ухвалила, що дане наукове дослідження відповідає всім Європейським та Українським етичним та правовим принципам поводження з експериментальними тваринами при дотриманні керівних принципів 2.0 «Дослідження на тваринах: Звітування про експерименти *in vivo*» (ARRIVE) та рекомендацій для використання лабораторних тварин згідно критеріїв 3Rs, зокрема заміна, скорочення та удосконалення.

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

Дисертаційне дослідження Сікори Катерини Олексіївни виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження, зокрема мікроскопічного аналізу стінки матки щурів з використанням гістологічних, морфометричних, імуногістохімічних та імунофлюоресцентних методик, а також атомно-абсорбційного дослідження тканини органа, цитологічного визначення стадії еструсу та статистичного аналізу цифрових даних. Основні наукові здобутки, методики дослідження, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів, і є достатньо обґрунтованими та статистично доведеними. Вони відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

#### **Наукова новизна результатів дослідження.**

Новизна дисертаційної роботи підтверджується основними положеннями:

1. Дисертанткою проведено комплексне вивчення структурних особливостей будови матки та узагальнено фізіологічні параметри можуть слугувати контрольним діагностичним індикатором для вивчення впливу експериментальних факторів на репродуктивний орган.

2. У ході проведеного дослідження, вперше детально вивчено вплив експериментальної моделі вживання сумішші солей важких металів упродовж 30-ти та 90-то діб на матку самиць щурів. Обґрунтовано та доповнено патогенетичні ланки і предиктори адаптаційно-компенсаторних механізмів матки на мікроскопічному рівні у відповідь на вплив екзогенних поллютантів. Науково-доведені результати поглиблюють розуміння варіації морфометричної та морфологічної трансформації структурних елементів органа в залежності від термінів експерименту – збільшення товщини матки на 30-ту добу та зменшення на 90-ту добу. Вивчено та обґрунтовано термін-залежні гістологічні трансформації у матці щурів різного ступеню виразності та інтенсивності, які представлені гетерогенністю дистрофічних, гіперпластичних, гіпертрофічних, дегенеративно-атрофічних, дезорганізаційних, запальних та циркуляторних порушень. Встановлено зниження інтенсивності накопичення важких металів у тканині органа з пролонгацією дослідження.

Авторкою уперше застосовано запропоновану комбінацію імуногістохімічних маркерів вивчення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену 1, білків теплового шоку 90 та супероксиддисмутази 1 діагностики мікроелементозу та його наслідків. Статистично доведено кореляційну залежність морфологічних, морфометричних, імуногістохімічних та імунофлюоресцентних індикаторів від показників акумуляції хімічних елементів та терміну їх експозиції на організм. Отримані дані надають можливість прогнозувати ступінь виразності змін у матці та їх перебіг внаслідок негативного впливу важких металів.

3. За ходом проведеного дослідження отримано результати, які можна оцінювати як пріоритетні. Дисертанткою уперше деталізовано та статистично доведено дані про особливості зменшення акумуляції хімічних елементів та уповільнення інтенсивності патоморфометричних процесів у матці за умов застосування вітаміну Е на тлі дії важких металів.

4. Комплексний аналіз одержаних результатів дозволив уточнити й доповнити дані щодо відновних механізмів у матці щурів на 90-ту добу після відміни дії важких металів в на організм, а також за умов застосування вітаміну Е у період реадaptaції. Так, у відновний період було виявлено тенденцію до поступового зменшення виразності патоморфологічних змін у матці, зниження експресії рецепторів до естрогену і молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену 1 з одночасним збільшенням рецепторів до прогестерону, шаперонів та супероксиддисмутази, поступового зниження рівнів важких металів у тканині органа й стабілізації товщини його стінки.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

На підставі отриманих даних розкрито нові ланки етіології та патогенезу розвитку тканинної трансформації матки за умов впливу поллютантів на організм. Отримані результати можуть бути використані як підстава для формування принципів адаптаційного захисту матки та корекції патологічних процесів у матці в умовах забруднення довкілля з розробкою профілактичних заходів, спрямованих на попередження ушкоджень органа. Основні практичні положення є обґрунтованими та представлені наступними даними:

1. Отримані результати дисертаційного дослідження значно розширюють уявлення щодо особливостей наслідків 30-ти та 90-то денного впливу важких металів на матку щурів. Отримані результати детально описують перебіг морфометричних перебудов структурних компонентів матки та розкривають їх взаємозв'язок з інтенсивністю накопичення важких металів у різні терміни їх впливу, а також після їх відміни.

Дисертантом розроблено унікальну панель діагностичних біомаркерів (EP, PP, Hsp90 $\alpha$ , МКА-РЕА1 та СОД1), експресія яких поглиблює розуміння перебігу порушень у матці щурів за умов впливу важких металів та дає можливість прогнозувати інтенсивність та ступінь відновлення у реадaptaційний період, що може бути корисним і у практичній діяльності лікарів.

2. Авторка отримала дані, які можуть бути підставою для запровадження застосування вітаміну Е як ефективного засобу для зменшення акумулятивного потенціалу важких металів і зниження пов'язаних з ними патологічних змін у стінці матки, а також для розроблення експериментальних детоксикаційних протоколів з метою нівелювання їх дії (або інших токсикантів з схожим механізмом дії) на організм.

3. Корисним є і те, що матеріали роботи поглиблюють знання щодо особливостей діагностики порушення гомеостазу матки щурів зумовлених впливом важких металів, перебігу пристосувальних процесів та прогнозування можливих наслідків у відновний період. Ці результати можуть бути використані при підготовці фахівців з біомедичних спеціальностей за тематикою екологічно-обумовлених патологій органів репродуктивної системи.

4. Результати впроваджені у навчальних та науковий процес кафедр теоретичного та практичного спрямування, а саме: кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, кафедри морфології Сумського державного університету, кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного інституту, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету та кафедри патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача.**

Результати дисертації отримано та опрацьовано за безпосередньої участі здобувачки під керівництвом наукового керівника та опубліковано повному обсязі. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам присудження ступеня доктора філософії «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44. Матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 17 наукових працях українською та англійською мовами. У цей перелік ввійшли 5 статей, зокрема 2 статті у періодичних наукових фахових виданнях України (1 стаття у журналі категорії «Б» та 1 стаття у журналі категорії «А», що індексується наукометричною базою даних Scopus), 3 статті у престижних закордонних журналах, які індексуються у наукометричній базі даних Scopus. Було опубліковано 11 тез доповідей у матеріалах Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій, а також отримано 1 патент України на корисну модель. Увагу привертає і те, що наукові висновки дисертантки знайшли своє відображення в сторінках престижних наукових журналів, привертаючи увагу вчених та викликаючи загальний інтерес до важливої тематики.

**Апробація одержаних результатів.**

Основні здобутки дисертаційної роботи були апробовані на численних (загалом 11) конференціях у вигляді доповідей та публікацій тез, а саме: 3-ій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (9-11.10.2019 р.; м. Дніпро, Україна), 32-ому Європейському конгресі патології (05-09.12.2020 р.; м. Глазго, Шотландія), 7-ому Люблінському міжнародному медичному конгресі (26-28.11.2020 р.; м. Люблін, Польща), Міжнародному конгресі студентів-медиків у Бухаресті (09-13.12.2020 р.; м. Бухарест, Румунія), 33-ому Європейському конгресі патології (28.08-31.09.2021 р.; м. Гетеборг, Швеція – віртуально), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії (08.10.2021 р.; м. Полтава, Україна), 34-ому Європейському конгресі патології (03-07.09.2022 р.; м. Базель, Швейцарія), 7-ій Міжнародній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (29.10.2022 р.; м. Миколаїв, Україна), 13-ій Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (26-28.10.2022 р.; м. Тернопіль, Україна), V науково-

практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (18.05.2023 р.; м. Харків, Україна), 35-ому Європейському конгресі патології (09–13.09.2023 р.; м. Дублін, Ірландія). Важливо відмітити, що отримані результати були успішно апробовані на престижних конференціях як в Україні, так і за кордоном.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація побудована за стандартним зразком, за обсягом і змістом відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку публікацій (17 найменувань), змісту, переліку умовних скорочень, вступу, розділу «Огляд літератури» (4 підрозділи), розділу «Матеріали та методи досліджень» (8 підрозділів), розділу «Результати власних досліджень» (4 підрозділи), розділу «Аналіз та обговорення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація містить 63 рисунка, 16 таблиць та 3 додатки, а перелік літературних джерел містить 240 найменувань. Текст дисертації як за змістом, так і редакційно, в цілому викладено та оформлено якісно. Слід визнати, дисертантці вдалося досконало проаналізувати літературні джерела. У цілому, в розділах власних досліджень авторка детально на високому методичному рівні наводить виявлені морфологічні зміни та надає цифрові морфологічні показники, які кваліфіковано зіставляє. Робота ілюстрована достатньою кількістю якісних кольорових мікрофотографій, що підтверджують правоту основних положень, що висуваються дисертантом. Показником зрілості дисертантки є те, що вона у розділах власних досліджень наводить тільки дані, що отримані при виконанні дисертаційної роботи та не намагається робити висновки або припущення, логічно доводячи свої думки у фінальній частині кожного підрозділу. Аналіз результатів написано з високим професіоналізмом, що переконує в широкій обізнаності авторки в досліджуваній проблемі та вмінні аналізувати отримані дані. Таким чином, Сікорою Катериною Олексіївною виконано багатопланове дослідження на високому методичному рівні та на кількості матеріалу достатньому для отримання вірогідних даних. Назва роботи відповідає меті та основному змісту дисертації. Викладення основних положень за стилем та термінологією заслуговує позитивної оцінки.

### **Оцінка мови та стилю дисертації. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

Дисертація написана академічною державною мовою чітко і зрозуміло, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання. Матеріали

ілюстровані численними рисунками і таблицями. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism Sumy State University від 05.09.2023р.). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюваннями аспірантки Сікори Катерини Олексіївни.

#### **Зауваження та рекомендації:**

Принципових недоліків щодо змісту, структури, обсягу, оформлення, науково-практичного значення та висновків, представлена робота не має, проте є окремі зауваження:

1. Текст дисертації містить поодинокі граматичні та технічні помилки тощо. Деякі речення потребують стилістичної корекції.
2. У списку літератури поодинокі зустрічаються застарілі джерела (більше 15 років), які бажано замінити на більш сучасні.
3. Дисертація містить велику кількість цікавих результатів, тому бажано розширити наявну анотацію ще на 1 сторінку для максимального висвітлення важливості роботи.

Загалом зазначені зауваження не мають принципового значення та мають лише редакційний характер, тому не впливають на науковий рівень та практичну цінність даної дисертаційної роботи.

#### **Запитання:**

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання для дискусії:

1. Чи простежувався зв'язок між морфологічними змінами в матці та порушенням експресії рецепторів до естрогену та прогестерону?
2. На Вашу думку, який з важких металів спричинив найбільш негативну дію на матку?
3. До яких ускладнень можуть призвести виражені морфологічні зміни ендометрію при хронічному впливі важких металів у майбутньому?

Запитання не мають принципового характеру, не знижують наукової цінності виконаної автором роботи та мають лише дискутабельний характер.

#### **Загальний висновок.**

Дисертаційна робота *Сікори Катерини Олексіївни* на тему: «*Морфофункціональні зміни в матці за умов впливу солей важких металів*» є завершеною науковою роботою, що стосується актуальності завдання, методичних підходів, обсягу, обґрунтованості аналізу та інтерпретації отриманих даних, повного викладу принципових наукових положень, теоретичним та

практичним значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертантка у повному обсязі заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Рецензент:**

Професор кафедри акушерства, гінекології  
та планування сім'ї  
Сумського державного університету,  
д.мед.н., професор

Ірина НІКІТИНА

