

Відгук

офіційного опонента

завідувача кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора ЦИГИКАЛА Олександра Віталійовича на дисертацію здобувача ступеня доктора філософії НАДРАГИ Богдана-Степана Олександровича «Морфофункціональні, лектино- та імуногістохімічні характеристики ішемії / інфаркту міокарда в експерименті та на матеріалі автопсій», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.003 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, що утворена наказом МОН України № 1472 від 26.11.2020 року 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 дисертаційної роботи. Судинна патологія серця, захворюваність на яку постійно зростає, є всесвітньою медико-соціальною проблемою. Внаслідок основної серцево-судинної нозології – інфаркту міокарда – велика кількість людей надовго втрачає працездатність, соціальну активність та стає інвалідами. Смертність від цієї патології незмінно посідає перше місце у структурі загальної смертності населення. У країнах Європи серцево-судинна патологія спричиняє близько 40 % усіх випадків смерті осіб віком менше 75 років, з яких раптова серцева смерть становить понад 60 %. Захворюваність населення України на хвороби системи кровообігу і вихід їх на перше рангове місце в структурі загальної смертності свідчать про зростання поширеності цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я. Інфаркт міокарда характеризується тяжкими та швидкими морфологічними змінами, які виникають внаслідок ішемії вже через 10-15 хв. На ультраструктурному рівні в клітинах зменшується вміст глікогену, відбувається розслаблення міофібрил та розриви сарколеми,

спостерігаються зміни в мітохондріях. До того, як автопсія виявить некроз міоцитів у людини, може пройти кілька годин, на відміну від експериментальних моделей тварин, у яких біохімічні критерії загибелі клітин внаслідок апоптозу можуть бути виявлені вже через 10 хв після індукованої ішемії разом із загибеллю міоцитів.

Між тим, історія вивчення інфаркту міокарда досить молода, перші описи клінічних симптомів з'явилися на початку XX століття на підґрунті автопсій, в 50-70-х роках минулого століття ВООЗ ввела визначення інфаркту міокарда, основане на електрокардіографічних ознаках і призначене для епідеміологічних досліджень. Тільки з появою більш чутливих кардіальних біомаркерів Європейське товариство кардіологів разом з Американською колегією кардіологів переглянули визначення інфаркту міокарда з використанням біохімічних та клінічних критеріїв. У 2012 році з'явилося вже третє універсальне визначення інфаркту міокарда внаслідок появи більш чутливих тестів та впровадження нових методів малоінвазивних оперативних втручань на коронарних артеріях та кардіохірургії.

Наукові джерела містять багато даних щодо досліджень структурних компонентів міокарда на автопсійному матеріалі та у різних видів тварин за умов експериментальної гіпоксії з використанням мікроскопічних та, частково, електронномікроскопічних методів, але на сьогоднішній день є потреба у глибшому розумінні молекулярних механізмів морфологічних змін кардіоміоцитів за умов ішемії. Тому дисертаційне дослідження Надраги Богдана-Степана Олександровича, присвячене комплексному дослідженню структурних компонентів міокарда за умов ішемії з поєднанням загальногістологічних, електронно-мікроскопічних, лектино- та імуногістохімічних методів є актуальним, своєчасним та історично перспективним для розвитку теоретичної та практичної медичної науки.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Представлена дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри гістології, цитології та ембріології

«Лектино- та імуногістохімічний аналіз вуглеводних детермінант нормальних та патологічно змінених клітин і тканин» (№ державної реєстрації 0117U001076) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Здобувач є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані у дисертаційному дослідженні наукові положення, узагальнення та висновки базуються на достатній кількості спостережень, які включають наукові дані, отримані в результаті дослідження, виконаному на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г (14 контрольних і 20 дослідних). Усі експериментальні дослідження проводили згідно загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються з експериментальними цілями та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 3 від 11.03.2020 р.).

Для досягнення мети автор використав комплексний підхід згідно розробленого ним алгоритму дослідження. Використані як класичні, так і новітні методи морфологічного дослідження, що дозволило отримати об'єктивні, вірогідні та переконливі дані. Це дозволило автору одержати вірогідні результати, зробити обґрунтовані висновки. До аналізу залучено достатню кількість сучасної літератури (252 першоджерела, з них 82 – кирилицею та 170 латиницею).

Мета і завдання, які поставлені для її досягнення, сформульовані чітко і цілковито реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках.

Дисертант послідовно, лаконічно та логічно виклав отримані результати, підтвердив їх ілюстративним та цифровим матеріалом, який засвідчив достовірність і значущість проведених досліджень. Висновки, які робить автор, логічно випливають з одержаних результатів, відповідають меті і завданням дослідження. Вони науково обґрунтовані, побудовані за змістом дисертації і достатньо висвітлені в наукових публікаціях Надраги Б.-С. О.

Достовірність і наукова новизна результатів дослідження. Достовірність наукових положень та висновків дисертанта обґрунтована вдало підібраним комплексом методологічних підходів і методів для досягнення поставленої мети і вирішення завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Установлені закономірності та висновки побудовані на достатньому матеріалі, сформульовані за суттю переконливо.

Автором уперше з використанням світлової та електронної мікроскопії, лектино- та імуногістохімії проведено комплексне дослідження морфофункціональних характеристик епінефриніндукованої експериментальної ішемії/інфаркту міокарда у щурів. Показано, що підшкірне введенням щурам 0,1% розчину епінефрину в дозі 0,2 мл на 100 г маси тіла викликає вірогідне підвищення рівня маркерних ферментів некрозу. Дисертантом продемонстровані морфологічні зміни, зумовлені порушенням кровопостачання міокарда, у вигляді лейкоцитарноеритроцитарних тромбів у поєднанні з підвищенням адгезивних властивостей судинного ендотелію, виникнення еритроцитарних складжів, звуження просвіту судин мікроциркуляторного русла внаслідок введення епінефрину. Порушення оксигенації і трофіки зумовлювало розвиток дистрофічних змін кардіоміоцитів, проявом яких служили вакуолізація і набряк саркоплазми, вкорочення саркомерів та дезорганізація міофібрил, міоцитоліз, руйнування сарколеми і мітохондрій з виходом останніх у міжклітинний простір. У відповідь на зміни некротичного характеру в кардіоміоцитах, у сполучнотканинній стромі міокарда з'являлися макрофаги, нейтрофільні гранулоцити, мастоцити та лімфоцити. Ішемія міокарда супроводжувалась редукцією PAS- реактивних

субстанцій у складі сарколеми і вставних дисків кардіоміоцитів, накопиченням сульфатованих глікозаміногліканів у складі адвентиційної оболонки судин, перерозподілом вуглеводних детермінант структурних компонентів міокарда.

Вперше проведені дослідження міокарда щурів за умов епінефрин-індукованої ішемії з використанням методів загальної морфології, електронної мікроскопії та лектинової гістохімії продемонстрували провідну роль уражень судин мікроциркуляторного русла у патогенезі дистрофічних, а відтак і деструктивних змін скоротливих кардіоміоцитів.

При цьому всі отримані цифрові показники опрацьовані методами варіаційної статистики, що підтверджує вірогідність даних щодо особливостей змін структурних компонентів міокарда за умов ішемії з поєднанням загальногістологічних, електронно-мікроскопічних, лектино- та імуногістохімічних методів. Отримані автором результати мають важливе значення для гістології, цитології та ембріології, для удосконалення методів імуногістохімічних досліджень в практичній медицині, а також для прогнозування розвитку кардіосклерозу.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Дисертаційна робота Надраги Богдана-Степана Олександровича є фундаментальним дослідженням, наукові результати та висновки якого розширюють відомості про нові та уточнюють існуючі погляди на морфофункціональні характеристики, гістотопографію рецепторів лектинів, маркерів апоптозу та проліферації у м'язовій оболонки серця за умов експериментального інфаркту міокарда.

Отримані дисертантом результати є вагомим внеском як у теоретичну морфологію, так і в практичну медицину, оскільки доповнюють та систематизують дані щодо закономірностей маркування лектинами структурних компонентів міокарда людини в нормі та у порівнянні їх з відповідними параметрами при розвитку постінфарктного кардіосклерозу.

Результати наукової роботи є морфологічним підґрунтям для дослідження патологічних змін структур міокарда людини, а також для вивчення їх морфологічних перетворень під час розвитку кардіосклероза. У клінічній практиці результати дослідження є теоретичним підґрунтям для напрацювання нових ефективних методів діагностики та прогнозування патологічних станів міокарда за умов його ішемії.

Автором запропоновано використовувати лектин CNFA в якості маркера вставних дисків, лектин WGA – в якості маркера ендотелію гемокапілярів міокарда щурів. Збільшення числа макрофагів, що маркувалися лектином LABA, свідчить про активацію макрофагічної системи за умов експериментального інфаркту міокарда. В дисертації продемонстрована доцільність використання лектинів RCA та WGA для виявлення сполучнотканинних і гемоциркуляторних елементів міокарда людини, а також для дослідження динаміки постінфарктних кардіосклеротичних змін. Запропоновано використовувати лектини для більш вибіркового виявлення елементів сполучної тканини, судин мікроциркуляторного русла, що є доцільною альтернативою при дослідженні постішемічних та кардіосклеротичних процесів у міокарді.

Автором на основі імуногістохімічних досліджень міокарда за умов гострої ішемії продемонстровані певні зміни в експонуванні використаних маркерів (Casp3, Ki67, CD34, VEGF), а саме: перерозподіл імунореактивної цитоплазматичної зернистості скоротливих кардіоміоцитів, зміни реактивності ядер та люменальної поверхні ендотеліоцитів, поява у периваскулярних просторах VEGF-позитивних макрофагів, а також Casp3/Ki67- імунореактивність цитоплазми мастоцитів як в умовах контролю, так і досліду.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в науковий та навчальний процес кафедр гістології, цитології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Української медичної стоматологічної академії, Івано-Франківського національного медичного

університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні наукові положення та висновки достатньою мірою висвітлені у 7 наукових працях, з них 4 статті у фахових виданнях України, 1 – у іноземному періодичному виданні (Угорщина), 2 роботи опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Сукупність усіх публікацій у повній мірі відображає викладені в дисертації результати дослідження. За змістом анотація є ідентичною основним положенням дисертації.

Оцінка змісту та оформлення дисертації, аналіз її розділів.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 150 сторінках комп'ютерного тексту, оформлена згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017, складається з анотації українською та англійською мовами, списку праць здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, переліку умовних позначень, одиниць, скорочень і термінів, вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій щодо науково-практичного використання одержаних результатів, списку використаних джерел, додатків.

В анотаціях поданих українською і англійською мовами коротко відображені основні положення дисертаційної роботи.

У вступі (8 сторінок) при висвітленні актуальності теми здобувач розкриває результати наукового пошуку за обраним напрямком досліджень, визначає суть існуючої проблеми, чітко формулює мету і завдання дослідження, підкреслює нові положення, теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Для досягнення мети автором визначено конкретні завдання. Наведено перелік методів дослідження, показано зв'язок

роботи з науково-дослідною темою кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, визначено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів і висвітлено особистий внесок здобувача.

Розділ «Огляд літератури», викладений на 21 сторінці, складається з трьох підрозділів. Автором опрацьовано та детально проаналізовано джерела вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, що дозволило дати характеристику сучасного стану вивчення структурних компонентів міокарда на автопсійному матеріалі та у різних видів тварин за умов експериментальної гіпоксії. Перший підрозділ огляду літератури присвячено аналізу актуальних досліджень морфологічних змін міокарда за умов його ішемії / інфаркту. Другий підрозділ містить аналіз літературних джерел, присвячених використанню тваринних моделей для поглибленого вивчення патомеханізмів альтерації міокарда при його ішемії / інфаркті. У третьому підрозділі поданий аналіз використання лектино- та імуногістохімії для дослідження морфології і функції серця.

В огляді літератури автором зіставлено різні точки зору, представлені в наукових джерелах, обґрунтовано мету дослідження, окреслено дискусійні питання, або такі, що не знайшли достатнього висвітлення в літературі.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» на 6 сторінках подано характеристику вивчених об'єктів та застосованих методів дослідження. При цьому дано обґрунтування поділу об'єктів дослідження на групи та детально охарактеризовано і описано алгоритм використаних методів морфологічних морфологічного дослідження. Наводиться інформація про дотримання вимог біоетики і основних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Зокрема, усі експериментальні дослідження проводились згідно загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються з експериментальними цілями та іншою

науковою метою» (Страсбург, 1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р.

У розділах 3-7 викладені результати власних досліджень.

У розділі 3 «Результати визначення ферментів та використання методів загальної морфології для дослідження альтерації міокарда за умов його ішемії» на 7 сторінках викладено, проілюстровано 7 рисунками і проаналізовано власні дані, які характеризують активність ферментів, що використовуються в клінічній практиці для підтвердження діагнозу інфаркта міокарда у щурів після введення епінефрину. Автором встановлено, що у експериментальних тварин з індукованою ішемією міокарда спостерігалось достовірне підвищення маркерних ферментів: АСТ – у 4,0 рази, КФК-МВ – у 2,4 рази, ЛДГ – у 2,0 рази у порівнянні з аналогічними показниками тварин контрольних груп. Дисертантом також детально описані дистрофічні зміни кардіоміоцитів та артеріол міокарда, які спостерігались після введення епінефрину в експерименті.

Розділ 4 «Ультраструктурна організація міокарда щурів за умов експериментальної ішемії» викладений на 15 сторінках, містить 24 високоякісних рисунків із зображеннями електронномікроскопічних препаратів. Автор на ультраструктурному рівні описує морфологію міокарда лівого шлуночка інтактних щурів, порівнюючи з препаратами тварин експериментальної групи. Встановлено, що при експериментальній ішемії міокарда спостерігаються утворення еритроцитарних складків та звуження просвіту гемокапілярів. Автор зазначає, що порушення кровопостачання міокарда та зміна метаболічних процесів у кардіоміоцитах може виступати тригером виникнення морфологічних змін останніх, надається детальний опис патоморфологічних змін кардіоміоцитів та, як наслідок, змін сполучнотканинної стромы міокарда.

Розділ 5 «Результати використання методів лектинової гістохімії для дослідження впливу експериментальної ішемії на глікорецептори міокарда» (12 сторінок тексту, 12 рисунків та одна таблиця) присвячений аналізу

результатів гістохімічного виявлення вуглеводів у міокарді щурів контрольної та дослідних груп, результатів використання мічених лектинів для характеристики вуглеводних детермінант глікополімерів міокарда щурів, що дозволило дисертанту констатувати, що при використанні традиційних методів гістохімії вуглеводів виявляється певний перерозподіл вуглеводо-вмісних депозитів у міокарді за умов епінефрин-індукованої ішемії. У результаті проведених лектиногістохімічних досліджень автором було встановлено, що за умов експериментальної епінефрин-індукованої ішемії міокарда мала місце модифікація компонентів глікому структурних компонентів кардіоміоцитів ендотелію судин мікроциркуляторного русла та формених елементів крові у їхньому просвіті. Зазначається, що лектин CNFA може бути рекомендований до використання в якості гістохімічного маркера вставних дисків, а лектин WGA – в якості маркера ендотелію мікроциркуляторного русла міокарда щурів. Збільшення числа макрофагів, що ідентифікувалися лектином LABA, свідчить про активацію макрофагічної системи у відповідь на розвиток індукованих ішемією деструктивних процесів у міокарді.

У розділі 6 «Результати використання методів імуногістохімії для дослідження впливу експериментальної ішемії на міокард», викладеному на 10 сторінках і проілюстрованого 8 рисунками та таблицею, дисертант охарактеризовує та порівнює інтенсивність реакції моноклональних антитіл із структурними компонентами міокарда. Автор описує перерозподілі імунореактивної цитоплазматичної зернистості скоротливих кардіоміоцитів, змін реактивності ядер та люменальної поверхні ендотеліоцитів. Виявлені зміни поєднувалися з появою у периваскулярному просторі VEGF-позитивних макрофагів. Мастоцити як в умовах контролю, так і досліду демонстрували Casp3/Ki67-імунореактивність цитоплазми. Виявлені зміни носили кількісний, а не якісний характер, і стосувалися головним чином скоротливих кардіоміоцитів та ендотелію судин мікроциркуляторного русла,

а також – меншою мірою – клітинних елементів сполучнотканинної строми міокарда – фібробластів, макрофагів та мастоцитів.

Розділ 7 «Результати вивчення глікорецепторів міокарда людини за умов його ішемії / інфаркту» викладений на 8 сторінках, містить 7 рисунків із високоякісними зображеннями мікрофотографій. У цьому розділі дисертант надає морфологічну характеристику зразків міокарда людини на тлі постінфарктного склерозу групи умовного контролю за результатами використання методів загальної морфології та лектинів. Зазначається, що лектин RCA на тлі ареактивності кардіоміоцитів виявляє підвищену афінність до колагенових волокон сполучної тканини, а у порівнянні з методами загальної морфології, лектини WGA та RCA більш вибірково взаємодіяли з елементами сполучної тканини, кровоносними судинами міокарда, що дозволило автору рекомендувати їх використання в якості альтернативи при кількісній характеристиці кардіосклеротичних змін.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» присвячений обговоренню основних підсумків роботи. Він написаний на 16 сторінках, кваліфіковано та аргументовано. Аналіз отриманих результатів проведено з глибоким знанням та розумінням піднятих та розв'язаних у дисертаційній роботі питань. Отримані результати дослідження автор роботи порівнює з даними інших дослідників, наводить важливі дискусійні питання та аргументовано вирішує їх. Даний розділ написаний грамотно у вигляді наукової дискусії з належним та високим рівнем науково-інформаційного супроводу. При цьому автор використовує достатню кількість вітчизняних та зарубіжних наукових джерел.

Сім висновків повністю відповідають поставленим меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану автором у результаті проведених досліджень та опрацювання і аналізу отриманих даних.

Список використаних джерел нараховує 22 сторінки, посилання оформлено здобувачем за абеткою із використанням AMA Citation Style, віднесеного до рекомендованого переліку стилів оформлення списку

наукових публікацій, наведеного у додатку 3 до "Вимог оформлення дисертації" (п. 11 розділу III) Наказу МОН України №40 від 12.01.17 р., включає 252 джерела (82 – кирилицею, 170 – латиницею). Більшість наведених робіт опубліковані за останні роки.

Додатки включають: наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (Додаток А), наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (Додаток Б), акти впровадження (Додатки В).

Дотримання принципів академічної доброчесності. Слід відзначити високу унікальність (89,7 %) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі. Так, при перевірці дисертації на наявність збігів/ідентичності/схожості сервісами перевірки на плагіат (Plagiarism Detector Pro v. 1092) за результатами відповідного аналізу звіту перевірки роботи на наявність ознак академічного плагіату встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами, назвами вишів. Виходячи із вищевикладеного, дисертант є ерудованим грамотним науковцем, який у своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових недоліків у роботі мною не виявлено, але є такі зауваження:

1. В анотації у списку публікацій здобувача за темою дисертаційного дослідження у наукових працях, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, перелік робіт доцільно подавати у хронологічному порядку.

2. Із назви розділу «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» (стор. 104) варто було б вилучити «Розділ 8», тобто не нумерувати його.

3. Під час обговорення результатів досліджень окремі речення виглядають незавершеними (стор. 107, другий абзац, останні два речення; стор. 108, другий абзац; стор. 111, передостанній абзац), тому варто було б включити прізвища автора (або авторів) перед посиланням на джерело.

Вказані зауваження не носять принципового характеру і не знижують наукової цінності роботи у цілому, а також не зменшують загальної позитивної оцінки розроблених автором основних наукових положень і висновків.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні **питання**:

1. Чому для моделювання ішемії міокарда у щурів епінефрином Ви обрали час саме в 48 годин?

2. Ваше дослідження має вагоме практичне значення для клінічної медицини, тому які Ви могли б виокремити рекомендації щодо науково-практичного використання одержаних результатів?

3. Які із застосованих Вами методів морфологічного дослідження (загальногістологічний, електронно-мікроскопічний, гістохімічний, лектино-гістохімічний, імуногістохімічний) найбільш інформативні для моніторингу хронологічної динаміки морфологічних змін структур міокарда при індукованій ішемії в експерименті?

4. Наскільки морфологічні зміни серцевого м'яза у випадку ішемії / інфаркту міокарда тотожні за часом розвитку у людини і у щура, тобто наскільки проведені Вами дослідження можна інтерполювати на людину?

Висновок на відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Надраги Богдана-Степана Олександровича «Морфофункціональні, лектино- та імуногістохімічні характеристики ішемії / інфаркту міокарда в експерименті та на матеріалі автопсій», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Луцика Олександра Дмитровича, є завершеною самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі медичних наук – гістологія, цитологія, ембріологія: комплексне дослідження структурних компонентів міокарда за умов ішемії з поєднанням загальногістологічних, електронно-мікроскопічних, лектино- та імуногістохімічних методів.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота здобувача Надраги Богдана-Степана Олександровича «Морфофункціональні, лектино- та імуногістохімічні характеристики ішемії / інфаркту міокарда в експерименті та на матеріалі автопсій» за актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, використанням сучасних методів дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає пп. 10, 11 “Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року № 167 щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології
Буковинського державного
медичного університету
д.мед.н., професор



Олександр ЦИГИКАЛО

Буковинський державний медичний університет	
Підпис	<i>проф. Цигикало</i> (О.В.)
Засвідчується	
Підпис	<i>Тавриш</i>

