

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Губіної-Вакулік Галини Іванівни на кандидатську дисертацію Соколової Світлани Сергіївни «Морфофункціональні особливості щитоподібної залози у дітей, народжених з малою вагою (експериментально-клінічне дослідження)», за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

**Актуальність теми дисертації.** Дисертаційна робота Соколової С. С. присвячена актуальній проблемі сучасної медицини – дослідженню факторів ризику розвитку хвороб щитоподібної залози, які формуються перинатально, якщо новонароджений має малу вагу тіла.

Діти з вагою тіла нижче 2,5 кг мають назву маловагових і виділені в усіх статистичних звітах служби здоров'я як окрема категорія, оскільки такі новонароджені мають особливі проблеми з адаптацією до позаутробного життя і високу смертність. В Україні за останнє десятиріччя частота народження таких дітей має тенденцію до зростання. Причинами народження маловагових дітей можуть бути різні середові, материнські, плацентарні, плодові фактори. Серед них можна розглядати і вплив на вагітну таких негативних факторів як тютюнопаління (як активне, так і пасивне) та свідоме обмеження харчування. Саме ці фактори автор взяла для моделювання маловаговості новонароджених шурят.

Щитоподібна залоза маловагових новонароджених мало досліджена, хоча вже загальноновизнано, що морфофункціональні зміни в органі, що сформувалися в фетальний та ранній неонатальний періоди проявляються протягом усього онтогенезу. Такий погляд на проблему тиреопатій в сучасному суспільстві є перспективним, оскільки зараз спостерігається збільшення відносної кількості новонароджених з малою вагою тіла і підвищення захворюваності на різні хвороби щитоподібної залози.

**Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами.** Дисертаційну роботу було виконано в рамках науково-дослідної роботи лабораторії патогістології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Вивчення наслідків впливу негативних змін умов внутрішньоутробного розвитку плода на морфофункціональні характеристики щитоподібної залози (експериментальне дослідження)» (№ держреєстрації 0115U001035). Автор дисертаційної роботи була співвиконавцем зазначеної НДР.

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

Положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, базуються на достатньому матеріалі: були проведені макроскопічні, органометричні, гістологічні, морфометричні, імуногістохімічні, імуноферментні, статистичні методи аналізу дослідження щитоподібної залози на двох видах матеріалу в достатній кількості: 1) аутопсійних випадків (плоди, новонароджені, діти 1-го року життя, які при народженні мали дефіцит ваги тіла) та 2) щурів-нащадків, отриманих від самиць при моделюванні виношування нащадків з малою вагою тіла при народженні шляхом хронічної дії пасивного тютюнопаління та обмеженого харчування протягом вагітності самиці. Крім того, статистично проаналізовано великий архівний матеріал для визначення частоти народження дітей з малою вагою тіла в Харківському регіоні.

Обґрунтованість та достовірність результатів дисертації підтверджена об'єктивними морфометричними даними виміру відносного обсягу основних структурних компонентів, середнього значення діаметру та площі фолікулів, середнього значення діаметру ядер та висоти тиреоцитів. З використанням мічених антитіл у щурів-нащадків у віці 6 та 11 міс. визначена якісна і кількісна присутність у стромі щитоподібної залози різних видів лімфоцитів, а також проліферативна і апоптотична активність тиреоцитів.

Статистична обробка цифрових даних (критерії Шапіро-Уїлка, Стьюдента, Фішера, Манна-Уїтні, Краскела-Уолліса, Данна, Каплана-Мейера з поправками Бонферроні та Єйтса) об'єктивно підтверджує вірогідність розбіжностей значень різних показників, що характеризують щитоподібну залозу новонародженого з малою вагою тіла та щурят-нащадків, які народилися з малою вагою тіла в експерименті, на відміну від таких при народженні з нормальною вагою тіла. Фотографії з мікропрепаратів, графіки, діаграми та таблиці ілюструють результати дослідження.

Послідовний виклад результатів дослідження, підтвержені отриманими результатами висновки і практичні рекомендації, приведені в дисертаційній роботі, свідчать про закінчену наукову роботу, що має теоретичну і практичну значимість, відбулося наукове вирішення кожної сформульованої задачі, тобто можна казати про досягнення загальної мети роботи.

#### **Наукова новизна і теоретичне значення результатів дослідження.**

Визначена частота народження дітей з малою вагою тіла (від 500 г до 2499 г) по Харківській області за період з 2004 по 2014 рр. – становить 6%.

Сформовані уявлення про глибину та динаміку патологічних змін у щитоподібних залозах плодів різного віку гестації та у новонароджених дітей, народжених з малою масою тіла: на аутопсійному матеріалі, тобто у померлих плодів та новонароджених виявлено домінування процесів десквамації в тиреоїдних фолікулах, що було підтверджено визначенням високого індексу апоптозу тиреоцитів. Тобто у маловагових загиблих плодів та новонароджених, які померли, мають місце морфологічні ознаки гострої недостатності щитоподібної залози.

Шляхом моделювання ситуації комбінованого впливу обмеженого харчування та пасивного тютюнопаління на вагітних самиць щурів одержано збільшену кількість новонароджених щурят з малою вагою тіла. Експериментально доведено, що спосіб моделювання малої ваги за допомогою дії тютюнового диму на організм вагітної самиці на тлі

обмеженого харчування негативно позначається на віковій динаміці формування гормонпродукуючих елементів щитоподібної залози нащадків, протягом 11 міс. життя щурів-нащадків зберігається зменшений відносний об'єм фолікулярного тиреоепітелію із зменшенням середньої площі фолікула, збільшений відносний об'єм інтерфолікулярного тиреоепітелію та строми, що можна трактувати як підвищену морфофункціональну активність тиреоепітелію на фоні його уродженої гіопластичності. Паралельно проведене гормональне дослідження виявило формування гіпертиреозу на початку життя щурів-нащадків з переходом в гіпотиреоз у віці 11 міс., що є свідченням функціональної декомпенсації щитоподібної залози. Також доведено, що протягом життя у осіб, які народилися з малою вагою тіла, починають формуватися морфологічні ознаки початку розвитку аутоімунних та атрофічних процесів в їх щитоподібних залозах.

#### **Теоретичне та практичне значення роботи.**

Теоретична і практична цінність роботи полягає в тому, що одержані автором дані про особливості морфофункціонального стану щитоподібних залоз дітей, народжених з малою вагою, розширюють та доповнюють інформаційну базу не тільки дитячої патологічної анатомії, але й патологічної анатомії захворювань щитоподібної залози у дорослих людей.

Результати дослідження можуть бути застосовані у практичній роботі патологоанатомів, акушерів-гінекологів, неонатологів, ендокринологів. Отримані автором дані можна використовувати педіатрам з метою формування груп ризику розвитку у таких дітей різної патології щитоподібної залози на подальших етапах розвитку.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Автором за темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць: 8 статей, з них 5 у спеціалізованих наукових виданнях, рекомендованих МОН України та 3 статті у виданнях іноземних держав. матеріали дисертації відображено також у 3 тезах доповідей у матеріалах наукових конгресів і конференцій. У публікаціях відображено всі основні

положення дисертаційної роботи.

**Відповідність дисертаційної роботи профілю спеціалізованої вченої ради.** Дисертаційна робота Соколової Світлани Сергіївни «Морфофункціональні особливості щитоподібної залози у дітей, народжених з малою вагою (експериментально-клінічне дослідження)», за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України

**Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.** Дисертація побудована за прийнятим планом згідно до вимог ДАК щодо кандидатських дисертацій. Робота викладена на 219 сторінках комп'ютерного набору і складається зі вступу, огляду літератури, характеристики об'єкту і методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел у кількості 298 (84 – кирилицею; 214 – латиною). У списку використаної літератури переважають праці за останні 10 років, приділена також увага і фундаментальним публікаціям.

Робота проілюстрована 37 таблицями та 63 рисунками, що покращує сприйняття викладених положень.

У вступі дисертант висвітлює актуальність теми, формулює мету та задачі дослідження, наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, наводить кількість публікацій за темою дисертаційної роботи.

В детальному огляді літератури здобувач висвітлила дані про медичну проблему народжених з малою вагою тіла, про вікову динаміку морфофункціональних змін в щитоподібній залозі; розповсюдженість, етіологію, патогенез патології щитоподібної залози, а також про вплив тютюнопаління та обмеженого харчування матерів на нащадків, оскільки автором було обрано саме цей спосіб моделювання виношування новонароджених особин з малою вагою тіла.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» дається вся необхідна інформація щодо обсягу матеріалу (57 секційних випадків, 181 експериментальна тварина-нащадок) та методів дослідження. Вакористані імуногістохімічні, морфометричні та статистичні методи дослідження є сучасними та інформативними і дають можливість у повному обсязі розв'язати сформовані автором завдання.

У розділі 3 власних досліджень наведені дані проведеного аналізу статистичного та архівного матеріалу з метою виявлення частоти народження дітей з малою вагою тіла по Харківській області за період з 2004 по 2014 рр. (всього 16708 випадків) та структури даної патології.

У розділ 4 власних досліджень на основі проведеного автором аналізу секційного матеріалу наведені морфологічні особливості щитоподібної залози плодів і дітей, народжених з малою вагою.

У розділі 5, 6 та 7 власних досліджень детально наведені результати експериментального дослідження на щурах щодо моделювання виношування маловагових новонароджених особин шляхом використання пасивного тютюнопаління та обмеженого харчування для вагітних самиць: визначена змінена фертильність самиць, особливості сомато-статевого розвитку, морфофункціональний стан щитоподібних залоз та рівень забезпеченості тиреоїдними гормонами нащадків, отриманих від даних самиць, - з розділенням нащадків на групи з різною масою тіла (малу, нормальну, підвищену), звертаючи особливу увагу на нащадків з малою масою тіла..

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проведено детальний аналіз отриманих результатів, співставляючи їх з відомими даними із публікації інших авторів. Обговорено гістологічні, морфометричні, імуногістохімічні та гормональні дані особливостей щитоподібної залози нащадків з малою вагою тіла.

Висновки дисертації підсумовують отримані результати, відповідають меті та задачам дослідження та свідчать про завершеність роботи. Результати дисертаційного дослідження мають практичну цілеспрямованість.

Таблиці, рисунки (фотографії з мікропрепаратів, графіки та діаграми), що документують головні факти, на яких базуються положення і висновки, виконані, в основному, на достатньо високому технічному рівні, хоча деякі фотографії викликають зауваження. Саме текст дисертації викладено грамотною професійною мовою (але не без помилок, в основному – синтаксичних).

**Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації.** Автореферат дисертації у повній мірі включає нові дані всіх розділів дисертації. Структура автореферату цілком відповідає структурі дисертації, а зміст автореферату – ідентичний до основних положень дисертаційної роботи. Висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, достатньо обґрунтовані і логічно витікають з результатів досліджень.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.** Результати проведених досліджень впроваджено в практичну діяльність відділень патологічної анатомії КЗОЗ «Харківська міська багатопрофільна лікарня №17» та КЗОЗ «Харківський міський перинатальний центр». Основні положення та висновки дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі та науковій роботі на кафедрі патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії та судової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедрі патологічної анатомії із секційним курсом ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедрі патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, лабораторії патогістології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».

За думкою офіційного опонента, одержані наукові дані можуть бути особливо корисними в клініці, оскільки пояснюють дисфункціональні стани щитоподібної залози у пацієнтів, які народилися з малою вагою тіла.

**Зауваження та побажання до дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення.** Позитивно оцінюючи роботу в цілому, в результаті рецензування виникли наступні зауваження та побажання:

1. У розділі «Матеріал і методи дослідження» не вказані причини загибелі плодів і новонароджених дітей, нема загальної таблиці про кількість щурів-нащадків в різних групах та різного віку.

2. Розрахунок кількості нікотину на 1 тварину в експерименті виглядає сумнівним, цілком достатньо вказати розмір камери, кількість нікотину в 1 сигареті та кількість спалених сигарет.

3. Автор надмірно захоплюється обчисленням у відсотках збільшення або зменшення значень різних показників, що, на думку опонента, дещо захаращує текст; до того ж процентна величина подається з сотими долями.

4. Є фотографії мікропрепаратів, які не демонструють зміну, вказану в тексті з посиланням до цієї фотографії.

5. Розділ «Обговорення результатів» представлений тільки текстом, відсутність діаграм з порівнянням значень різних показників ускладнює сприйняття.

Виявлені недоліки носять рекомендаційний характер і не зменшують актуальності, наукової новизни, теоретичної і практичної цінності роботи.

В плані дискусії хотілося б почути відповіді на наступні запитання:

1. Яким статистичним методом проводили порівняння процентних величин?

2. Як автор диференціює в щитоподібній залозі осередок з десквамативними змінами і з інтерфолікулярним тиреоепітелієм?

## **11. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Соколової Світлани Сергіївни



«Морфофункціональні особливості щитоподібної залози у дітей, народжених з малою вагою (експериментально-клінічне дослідження)» є самостійним, закінченим науковим дослідженням, в якому сформульовано і обґрунтовано наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати як нове вирішення актуального наукового завдання підвищення ефективності діагностики патологічних станів щитоподібної залози нащадків, народжених з малою вагою тіла. Дисертація за актуальністю, об'ємом, використанням методів досліджень, новизною отриманих результатів, ступенем обґрунтованості основних положень, висновків, сформульованих у дисертації, повнотою їх викладу в опублікованих роботах, значущістю їх для медичної науки і закладів практичної охорони здоров'я повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р. та №1159 від 30.12.2015 р., та вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю – 14.03.02 – патологічна анатомія, а дисертант заслуговує на присвоєння вченого ступеня кандидата медичних наук.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри патологічної анатомії  
Харківського національного медичного  
університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор



Г. І. Губіна-Вакулік