

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»

Давиденка Ігоря Святославовича

на дисертаційну роботу Кихтенко Олени Валеріївни «Патологічна анатомія гемато-енцефалічного бар'єру при гіпоксичному стресі в перинатальному періоді», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при

Харківському національному медичному університеті

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю

14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність обраної теми.

Дана дисертаційна робота присвячена одній із найбільш актуальних тем сучасної медицини – з'ясуванню морфологічних особливостей структур мозку, у першу чергу, гемато-енцефалічного бар'єру, за умов гіпоксії, яка розвивається протягом перинатального періоду онтогенезу людини. Актуальність дослідження підкреслюється характерною складністю вивчення перинатальної патології, яка пов'язана зі швидким розвитком структур плоду під час вагітності та змін у новонародженого протягом першого тижня життя поза утробою матері. Дослідження морфологічних нюансів перинатальної патології потрібні сучасній медицині для розробки ефективних механізмів управління гіпоксичними станами в перинатальному періоді онтогенезу людини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Кихтенко О.В. є окремим фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету «Патологічна анатомія окремих систем плода і новонародженого від матерів з ускладненою вагітністю» (номер державної реєстрації 0105U002760).

У межах вказаної планової НДР автором особисто досліджені та з'ясовані морфологічні особливості гемато-енцефалічного бар'єра у плодів, новонароджених та дітей першого місяця життя при гіпоксичному перинатальному стресі.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій.

Дана дисертаційна робота виконана на достатньому обсязі матеріалу. Зокрема, вивчено матеріал аутопсій плодів (антенатальна смерть внаслідок перинатальної гіпоксії) - 94 спостереження та матеріал новонароджених, які загинули протягом першого місяця постнатального періоду онтогенезу від летальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії - 89 спостережень.

Окрім власноруч проведених аутопсій дисертантом опрацьовано архівний матеріал (834 протоколи розтинів плодів та новонароджених, які загинули внаслідок перинатальної гіпоксії, патологоанатомічний розтин яких було проведено у патологоанатомічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні за період з 1996 по 2006 рр.).

Для перевірки деяких теоретичних положень додатково досліджено експериментальний матеріал з моделюванням гіпоксично-ішемічної енцефалопатії різного ступеня тяжкості на лабораторних щурах.

У дисертації застосовано сучасні, адекватні поставленій меті, морфологічні методи дослідження (гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні, морфометричні, цитофотометричні). Увесь цифровий матеріал оброблений адекватними статистичними методами.

Висновки роботи відповідають поставленим завданням дослідження і є вірогідними.

Наукова новизна одержаних результатів.

Новизна одержаних результатів не викликає сумнівів. Вона полягає у наступних основних досягненнях.

Вперше на матеріалі патологоанатомічних розтинів плодів та новонароджених у результаті морфологічного дослідження (з адекватним експериментальним підтвердженням) встановлені зміни, які розвиваються в різних компонентах гемато-енцефалічного бар'єру у відповідь на дію гострої анте-, інтранатальної асфіксії та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Встановлено характер та ступінь тяжкості змін, що виникають у компонентах гемато-енцефалічного бар'єру в залежності від гестаційного віку, ступеню тяжкості гіпоксії та часу впливу гіпоксичного фактора.

Зперше, за допомогою методу кореляційного аналізу встановлений та вимірний кореляційний зв'язок між ступенем вираженості патологоанатомічних змін в гемато-енцефалічному бар'єрі плодів та рівнем морфофункціональної активності епіфізу мозку та адренокортикотропоцитах гіпофізу. Виявлено морфологічні прояви фази декомпенсації у вказаних ендокринних структурах при гіпоксичному перинатальному стресі, а саме - виснаження структурно-функціональних ресурсів та інтенсифікація процесів загибелі клітин шляхом апоптозу. Показано, що вказані ендокринні структури у спостереженнях перинатальної гіпоксії, яка стала летальною, мають ознаки зменшення кількості ендокриноцитів, що, напевно, обумовлює низькі адаптаційні можливості плодів.

Теоретичне значення отриманих результатів.

Отримані результати можуть лягти в основу розробки нових методів лікування та покращання управління процесом реабілітації новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією в ранньому неонатальному періоді онтогенезу людини.

Практичне значення результатів дослідження.

Отримані результати мають очевидне практичне значення, яке підтверджується кількома запатентованими корисними моделями.

Зокрема, розроблено метод оцінювання ступеня виразності апоптозу на препаратах, забарвлених за Ейнарсоном. Впровадження даного методу в роботу патологоанатомічних відділень дозволить у значній мірі зменшити використання лабораторних ресурсів. Розроблено метод кількісної оцінки вмісту різноманітних антигенів у біологічних тканинах при використанні імуногістохімічних методів дослідження із подальшою люмінесцентною мікроскопією. Метод полягає в оцінюванні оптичної густини світіння гістологічних зрізів у люмінесцентному світлі, шляхом цитофотометричного дослідження.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес медичних та стоматологічного факультетів при читанні лекцій та проведенні практичних занять за темами: «Патологія вагітності та післяпологового періоду», «Перинатальна патологія» на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, а також у навчальний та науковий

процеси кафедри госпітальної педіатрії та неонатології №1 Харківського національного медичного університету, кафедри патоморфології з курсами судової медицини, гістології, цитології та ембріології медичного факультету Сумського державного університету, кафедри патологічної анатомії, судової медицини та медичного законодавства ДЗ «Луганський державний медичний університет», в роботу центральної науково-дослідної лабораторії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, а також в роботу патологоанатомічних відділень КЗОЗ «Харківський міський перинатальний центр», КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня - Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова», КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», КЗОЗ «Харківська міська багатoproфільна лікарня №18», КЗОЗ «Ізюмська центральна міська лікарня», Вінницького обласного патологоанатомічного бюро та Тернопільського обласного патологоанатомічного бюро.

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Матеріали дисертаційної роботи Кихтенко О.В. опубліковані у 43 наукових працях, зокрема, у 23 статтях (у тому числі 12 одноосібних), з яких 20 статей представлені в наукових фахових виданнях України (у т.ч. десять – у журналах, які входять до міжнародних наукометричних баз Google Scholar, РІНЦ), дві статті – у закордонних наукових виданнях, 14 тез опубліковано у матеріалах Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій, отримано шість деклараційних патентів на корисну модель. Опубліковані наукові праці в повній мірі віддзеркалюють обсяг та зміст матеріалу, викладеного у дисертації.

Структура і зміст дисертації.

Дисертація оформлена за класичною загальноприйнятою схемою, викладена українською мовою, містить анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, результати власних досліджень, аналіз та обговорення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Дисертація викладена на 440 сторінках

стандартного машинописного тексту. Робота ілюстрована 104-ма рисунками та містить 103 таблиці.

В анотаціях, які подано українською та англійськими мовами коротко викладені основні положення дисертаційної роботи.

У вступі сформульовано мету, завдання дослідження, викладено актуальність, наукову новизну та практичну значимість дисертаційної роботи, показано особистий внесок здобувача та рівень оприлюднення результатів роботи.

Розділ 1 (Огляд літератури) складається з трьох підрозділів, які викладені на 23 сторінках машинописного тексту. У даному розділі автор ґрунтовно аналізує літературні дані, починаючи з питань нормальної ембріології, гістології, анатомії та фізіології гемато-енцефалічного бар'єру головного мозку та ролі нейроендокринної та ендокринної систем у регуляції гомеостазу головного мозку. Також аналізуються літературні дані, що стосуються питань патогенезу і взаємовідносин нейроендокринної і ендокринної систем та гемато-енцефалічного бар'єру у випадку гіпоксичних станів.

Розділ 2 (Матеріал та методи досліджень) описує матеріал та всі застосовані методи дослідження, які є сучасними, вони адекватні меті дослідження. Окрім цього, автор у цьому розділі детально описує моделі перинатальної гіпоксії, які використовувались для підтвердження окремих положень дослідження.

Розділі 3. У даному розділі дисертант наводить основні клінічні дані, які отримано в результаті вивчення архівного матеріалу. У підрозділі 3.1 аналізуються та узагальнюються клінічні дані про плодів та новонароджених, що загинули внаслідок гострої анте-, інтра-, та постнатальної асфіксії, в підрозділі 3.2 – клінічні дані про плодів та новонароджених, які загинули внаслідок гострої анте-, інтра-, та постнатальної асфіксії та були виношені в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.

Розділ 4. Тут наведені докладні результати оцінки морфологічних змін в компонентах гемато-енцефалічного бар'єру, в епіфізі мозку та адренкортикотропоцитах гіпофіза в плодів, які загинули внаслідок анте-, інтранатальної асфіксії та були виношені за умов фізіологічного перебігу вагітності.

Розділ 5. Представлені дані про морфологічні зміни в компонентах гемато-енцефалічного бар'єру, в епіфізі мозку та адренкортикотропоцитах гіпофіза у плодів, які загинули внаслідок анте-, інтранатальної асфіксії та були виношені за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.

Розділ 6 присвячений висвітленню даних щодо про вивчені особливостей морфологічних змін в компонентах гемато-енцефалічного бар'єру та в ендокринних структурах новонароджених, які загинули на ранніх етапах постнатального онтогенезу від гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Розділ 7 торкається результатів морфологічного дослідження групи новонароджених, які виношені за умовах фізіологічного перебігу вагітності, та групи новонароджених, які виношені за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.

Розділ 8 є висвітленням результатів експерименту з моделюванням різних ступенів тяжкості перинатальної гіпоксії (легка та тяжка сублетальна).

Розділ 9 містить дані про електронно-мікроскопічне дослідження компонентів гемато-енцефалічного бар'єру при дії перинатальної гіпоксії. Досліджено матеріал автопсій та матеріал, який отримали від експериментальних тварин.

У розділі "Обговорення отриманих результатів" автор наводить основні положення роботи, які засвідчують реалізацію поставленої мети і задач дисертаційної роботи, в тому числі, обґрунтовує принципову різницю співвідношення між явищами ураження та регенерації елементів гемато-енцефалічного бар'єру під дією перинатальної гіпоксії.

Робота закінчується висновками (десять) та практичними рекомендаціями, які повністю відображають матеріали дисертації і ґрунтуються на отриманих фактах.

Зауваження та побажання до дисертації та автореферату щодо їх змісту й оформлення.

Оцінюючи дисертаційну роботу та автореферат Кихтенко О.В. в цілому позитивно, слід відмітити окремі недоліки:

1. Підрозділи 1.1. «Нормальна ембріологія, гістологія, анатомія та фізіологія гемато-енцефалічного бар'єру головного мозку» та 1.2. «Роль

нейроендокринної та ендокринної систем у регуляції гомеостазу головного мозку» варто було би назвати так, щоби звучала проблемність піднятих питань. Наприклад, підрозділ 1.1. можна було би назвати «Дискусійні питання щодо будови та фізіології гемато-енцефалічного бар'єру головного мозку в нормі», а підрозділ 1.2. можна було би назвати «Сучасні дані про роль нейроендокринної та ендокринної систем у регуляції гомеостазу головного мозку».

2. По тексту дисертації містяться окремі невдалі стилістичні вирази.

Вказані недоліки не впливають на загальну високу оцінку рівня дисертації й не піддають сумніву результати, отримані автором.

У плані дискусії до автора дисертації виникло два запитання:

1. Як автор дисертації вбачає перспективу вивчення вільнорадикальних процесів у структурах головного мозку та ендокринних органів при гіпоксії у перинатальному періоді розвитку онтогенезу людини, адже гіпоксія, як відомо, зазвичай викликає інтенсифікацію вільнорадикальних процесів? При цьому, на сьогодні існують інформативні морфологічні методи (гістохімічні, імуногістохімічні, методи хемілюмінесценції), які дозволяють вивчати окремі аспекти вільнорадикальних процесів.
2. Які саме досягнення дисертанта можуть бути використані вже найближчим часом для розробки методів боротьби з гіпоксією в перинатальному періоді онтогенезу людини?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

У найближчій перспективі рекомендується використовувати результати дослідження в підготовці студентів-медиків як на теоретичних, так і на клінічних кафедрах, а також на курсах підвищення кваліфікації лікарів.

У дальній перспективі рекомендується використовувати результати дослідження для розробки заходів управління гіпоксичними станами в перинатальному періоді онтогенезу людини.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Отже, на підставі вивчення рукопису дисертації та автореферату можна зробити висновок, що дисертаційне дослідження О. В. Кихтенко є самостійною,

завершеною науковою працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, які мають важливе теоретичне та практичне значення для медицини, вони в сукупності вирішують актуальну наукову проблему патологоанатомічної діагностики ушкоджень гемато-енцефалічного бар'єру та встановлення особливостей його регенерації в перинатальному періоді онтогенезу людини. Робота відповідає вимогам пункту 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року) та Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» щодо дисертацій на присудження наукового ступеня доктора наук, а її автор, Кихтенко Олена Валеріївна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 - патологічна анатомія.

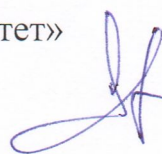
Офіційний опонент

Завідувач кафедри патологічної анатомії

Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет»

доктор медичних наук, професор



I.S. Давиденко

Підпис доктора медичних наук, професора I.S. Давиденка засвідчую:

Вчений секретар Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет»



I.I. Павлуник