

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Романюка
Анатолія Миколайовича на дисертацію Мирошниченка Михайла
Сергійовича «Патологічна анатомія сечовидільної системи плодів та
новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю», подану до
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному
медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового
ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія**

I. Актуальність обраної теми дисертації. Дисертаційна робота Мирошниченка Михайла Сергійовича є актуальною для теоретичної та практичної медицини, адже детальне вивчення особливостей ембріогенезу та морфогенезу органів сечостатевої системи в умовах материнської патології різного генезу є однією з основних проблем нефрології. Відомо, що за останні роки спостерігається зростання питомої ваги жінок, вагітність яких перебігає на тлі хронічних інфекційних захворювань сечовидільної та статеві систем, гіпоксичних станів, що зумовлюють високу частоту ускладнень під час вагітності й пологів та призводять до ушкодження нирок плодів та новонароджених.

Окрім того, у літературі відсутні дані порівняльного аналізу морфологічних змін у нирках плодів та новонароджених щодо їх морфологічних особливостей залежно від ступеня тяжкості материнської анемії та прееклампсії.

Недостатньо досліджена роль імунної системи у диференціюванні та дозріванні органів сечостатевої системи плодів та новонароджених і зовсім відсутні роботи щодо особливостей місцевих імунних реакцій у нирках, сечоводах та сечовому міхурі плодів та новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю.

Таким чином, поставлена автором наукова проблема й відсутність комплексних морфологічних досліджень нирок, сечоводів, сечового міхура

плодів та новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю обумовлює своєчасність та актуальність дисертаційного дослідження Мирошниченка М.С

II. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Мирошниченка М.С. є фрагментом планової комплексної науково-дослідної теми кафедри патологічної людини Харківського національного медичного університету (ХНМУ), МОЗ України, «Патоморфологічні особливості формування плода та новонародженого під впливом патології матері» (номер державної реєстрації 0110U001805, 2010–2014 рр.) та «Вплив материнсько-плодової інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)» (номер державної реєстрації 0115U000987, 2015–2019 рр.). Автор є співвиконавцем тем та особисто виконав морфологічну частину робіт.

III. Новизна основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів. Аналіз роботи показав, що дисертант за результатами проведених досліджень зміг підійти до нового вирішення актуальної наукової проблеми морфології – встановлення морфофункціональних особливостей та механізмів розвитку структурних змін у нирках, сечоводах, сечовому міхурі плодів та новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю на основі комплексного морфологічного дослідження аутопсійного та експериментального матеріалу.

Мирошниченко М.С. у своїй роботі доповнив та уточнив існуючі уявлення щодо органометричних, гістологічних, гістохімічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик структурних компонентів нирок, сечоводів, сечового міхура плодів та новонароджених, а також уперше виявив особливості місцевих імунних реакцій (Т-клітинного й В-клітинного імунітету, макрофагальної системи) в нирках, сечоводах, сечовому міхурі плодів та новонароджених, що розвивалися в фізіологічних умовах. Ним на експериментальному матеріалі вперше виявлені особливості експресії

віментину, десміну, гладеньком'язового актину, цитокератинів 18 та 19 в нирках, сечоводах, сечовому міхурі плодів та новонароджених щурів лінії WAG, що розвивалися в фізіологічних умовах.

Автор показав, що у плодів та новонароджених вплив негативних чинників у нирках призводить до змін морфо-функціонального стану капсул, паренхіматозного та стромального компонентів, а в сечоводах та сечовому міхурі всіх структурних елементів шарів. Дисертантом визначено, що первинне максимальне ушкодження в нирках відбувається у паренхіми та судинах строми, причому в паренхімі зміни переважають у тубулярному компоненті нефрона та збиральних трубочках порівняно з гломерулярним.

За допомогою комплексу класичних та сучасних морфологічних методів дослідження на значній кількості матеріалу автор отримав нові відомості про роль епітеліально-мезенхімальної трансформації в морфогенезі склеротичних змін у нирках, сечоводах, сечовому міхурі плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах анемії та прееклампсії, материнського абдомінального пролонгованого інфекційно-запального процесу, спричиненого *Escherichia coli*.

Виявлені дані щодо активізації макрофагальної системи в нирках, сечоводах, сечовому міхурі плодів та новонароджених, що розвивалися в патологічних умовах, та переважна локалізація макрофагів у локусах склерозу, навколо незрілих ниркових тілець, каналців та кіст. Показана роль макрофагів у морфогенезі склерозу, кістоутворенні та затримці процесів гломерулогенезу й тубулогенезу.

Дисертант суттєво доповнив уявлення щодо макроскопічних, органометричних, гістологічних та морфометричних особливостей нирок плодів та новонароджених від матерів з вагітністю, що ускладнилася анемією та прееклампсією. Уперше встановлено, що ці тяжкі стани матері спричиняють появу вираженої ембріональної дольчатості нирок плодів та новонароджених. Уперше описані органометричні, гістологічні, гістохімічні та морфометричні особливості сечоводів, сечового міхура плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської анемії та прееклампсії. У плодів та

новонароджених від матерів з залізодефіцитною анемією та прееклампсією вперше описані особливості експресії в нирках, сечоводах й сечовому міхурі віментину, десміну, гладеньком'язового актину, цитокератинів 18 й 19, p53 й Ki-67, а в сечоводах та сечовому міхурі колагенів I, III й IV типів. Уперше визначено наростання ступеня вираженості й тяжкості морфологічних змін у нирках, сечоводах та сечовому міхурі в новонароджених порівняно з плодами та зі збільшенням ступеня тяжкості анемії та прееклампсії матері. Уперше доведено, що материнська прееклампсія порівняно з анемією справляє більш виражену ушкоджуючу дію на нирки, сечоводи, сечовий міхур плодів та новонароджених.

Дисертантом уперше виявлені особливості місцевих імунних реакцій у нирках, сечоводах, сечовому міхурі плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської залізодефіцитної анемії та прееклампсії, материнського абдомінального пролонгованого інфекційно-запального процесу, спричиненого *Escherichia coli*. Доведено, що гостра постнатальна гіпоксія активує макрофагальну систему; хронічна внутрішньоутробна та змішана гіпоксії інгібують Т-клітинний і В-клітинний імунітет, стимулюють макрофагальну систему; експериментальний материнський абдомінальний пролонгований ешеріхіозний процес пригнічує Т-клітинний імунітет й активує В-клітинний імунітет та макрофагальну систему; залізодефіцитна анемія легкого ступеня тяжкості стимулює макрофагальну систему, а середнього та важкого ступенів тяжкості пригнічує Т-клітинний, В-клітинний імунітет та активує макрофагальну систему; прееклампсія призводить до активації макрофагальної системи, Т-клітинного й В-клітинного імунітету.

IV. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.
Детальний аналіз дисертаційної роботи показав, що дослідження М.С. Мирошніченка суттєво поглиблюють та розширюють існуючі уявлення про особливості регіональних факторів ризику розвитку патології органів сечовидільної системи, диктує необхідність динамічного спостереження за цією

категорією дітей вже з моменту народження з метою своєчасної діагностики та лікування вищезазначеної патології.

Автором розраховані математичні моделі прогнозування ймовірності розвитку у дітей Харківського регіону патології органів сечовидільної системи, які можуть бути рекомендовані для використання в практиці акушеркам-гінекологам, неонатологам, педіатрам після народження дитини або на момент її виписки з пологового будинку з метою віднесення даної дитини до групи ризику щодо розвитку в неї зазначеної патології, визначення тактики подальшого спостереження та обсягу лікувально-профілактичних заходів.

Виявлені на клінічному та експериментальному матеріалі морфологічні особливості нирок, сечоводів та сечового міхура плодів та новонароджених, що розвивалися в патологічних умовах, рекомендовано брати за основу лікарям-патологоанатомам у практичній діяльності для об'єктивізації й поліпшення діагностики патологічних станів органів сечовидільної системи у дітей.

Отримані результати є теоретичним підґрунтям для пошуку та розробки медичних препаратів, направлених на корекцію морфо-функціональних змін у нирках, сечоводах, сечовому міхурі дітей, що розвивалися в патологічних умовах.

Одержані дані щодо морфологічних характеристик нирок, сечоводів, сечового міхура плодів та новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю можуть бути використані в учбовому процесі в медичних навчальних закладах на кафедрі анатомії людини, а дані, що розкривають морфологічні особливості нирок, сечоводів, сечового міхура від матерів з ускладненою вагітністю, при навчанні студентів на кафедрі патологічної анатомії, акушерства і гінекології, а також на кафедрах педіатричного профілю. Також результати проведеного дослідження можуть бути корисними для медичної спільноти при написанні навчально-методичної та наукової літератури.

У ході проведеного дисертаційного дослідження були отримані патенти на корисну модель «Спосіб моделювання внутрішньоутробної гіпоксії з асфіксією новонародженого в пологах» та винахід «Спосіб моделювання

внутрішньоутробного інфікування плода та новонародженого як наслідку підгострого інфекційно-запального процесу матері», які рекомендовані для використання в практичній роботі співробітникам наукових лабораторій, науково-дослідних установ.

Результати дисертаційної роботи широко впровадженні у практичну діяльність патологоанатомічних закладів, а також у науково-педагогічну роботу на кафедрах патологічної анатомії вищих навчальних закладів України

V. Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Оцінюючи дисертаційну роботу в цілому слід відмітити, що наукові положення і висновки, які сформульовані у дисертації, є вірогідними, оскільки базуються на аналізі одержаних результатів з використанням достатнього за обсягом морфологічного матеріалу клінічних та експериментальних досліджень. Представлені автором положення і висновки відповідають даним, які одержані під час виконання дослідження і є логічним наслідком результатів досліджень. Застосовані методики дослідження є сучасними і адекватні вирішенню завдань дослідження. Статистичне опрацювання даних здійснено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

Достовірність основних положень та висновків не викликає сумнівів, оскільки вони зроблені на підставі результатів, отриманих у дослідженнях на великій кількості дослідного матеріалу. Робота проведена методично правильно, застосовані всі необхідні методи дослідження. У дисертації використаний значний комплекс сучасних, адекватних меті методів дослідження: морфометричний, макромікроскопічний, гістологічний, імуногістохімічний, варіаційно-статистичний аналіз.

Вірогідність основних положень та висновків зумовлена високим науковим та методичним рівнем проведених досліджень, обробки результатів. Матеріали дисертації повністю відповідають вимогам щодо оформлення документації при виконанні докторських дисертацій. Це відображено в акті

перевірки первинної документації, який був представлений на апробації. Наукові положення і висновки, сформульовані автором, базуються на результатах власних досліджень і за суттю відповідають їм. Висновки та практичні рекомендації повністю науково обґрунтовані, є статистично вірогідними даними і логічно витікають із отриманих фактичних результатів.

VI. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Структура та обсяг дисертації. Дисертація Мирошніченка М.С. побудована за стандартним зразком і повністю за обсягом і змістом відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук. Дисертація складається з анотації українською та англійською мовами, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, восьми розділів результатів власних досліджень, наукового аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Матеріали дисертації викладено українською мовою на 485 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 105 таблицями та 143 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 381 назву (обсягом 38 сторінок), з яких 316 – кирилицею, 65 – латиницею. Текст дисертації, як за змістом, так і редакційно, викладено та оформлено дисертантом якісно. Назва роботи повністю відповідає меті та основному змісту дисертаційного дослідження. Викладення основних положень за стилем та термінологією заслуговує позитивної оцінки.

Характеристика розділів роботи. Дисертація та її автореферат оформлені згідно "Основних вимог до дисертацій та авторефератів дисертацій" ДАК України. Дисертація складається з анотації українською та англійською мовами, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів досліджень, восьми розділів результатів власних досліджень, наукового аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків.

Перший розділ містить аналітичний огляд літератури, який складається з п'яти підрозділів і присвячений сучасним уявленням щодо ембріогенезу нирок, сечоводів, сечового міхура людини; нормальній та топографічній анатомії нирок, сечоводів, сечового міхура плодів і новонароджених людини; епідеміології, генезу та факторам ризику розвитку - патології органів сечовидільної системи в дітей; впливу патології матері, ускладнень під час вагітності і в пологах на морфо-функціональний стан органів сечовидільної системи плодів і новонароджених. В цьому розділі проглядається мотивація мети і завдань дослідження. Розділ завершується коротким підсумком огляду літератури.

У другому розділі «Матеріали і методи дослідження» викладено програму дослідження, яка проводилася у декілька етапів. На першому етапі використовували звітну документацію дитячого нефрологічного центру Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня» про стан захворюваності органів сечовидільної системи дітей Харківської області.

Під час другого етапу для визначення регіональних факторів ризику розвитку патології органів сечовидільної системи у дітей Харківської області за допомогою заздалегідь розробленої анкети проводили опитування батьків.

На третьому етапі за допомогою отриманих показників будували модель прогнозування ймовірності розвитку вродженої або набутої патології органів сечовидільної системи у дитячого населення Харківського регіону.

На четвертому етапі були проведені експериментальні дослідження на щурах лінії WAG з моделюванням високогірної гіпоксії, підгострого інфекційно-запального процесу в черевній порожнині тварин за допомогою референс-штама *Escherichia coli* (ATCC 25922 (F50)).

На п'ятому етапі було проведено дослідження аутопсійного матеріалу – нирок, сечоводів, сечового міхура плодів і новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю та ознаками досліджуваної патології. Критерієм відбору випадків була відсутність вад розвитку органів сечовидільної системи у

плодів, новонароджених та термін гестації 37–40 тижнів.

Здобувачем застосовано відомі, широко використовувані морфо- і математико-статистичні методи, зокрема, варіаційна статистика з оцінкою вірогідності отриманих результатів.

Статистична обробка проводилася за допомогою програм Statistica 6.0, Microsoft Excel 2003. з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Під час дослідження проводився порівняльний аналіз всередині зазначених груп та однорідних груп між собою.

Розділ 3 дисертант присвятив детальному вивченню епідеміологічних особливостей патології органів сечовидільної системи у дітей Харківської області за період з 2007 по 2015 рр.

В розділі 4, який представлений 3 підрозділами, визначені регіональні фактори ризику розвитку патології органів сечовидільної системи у дітей Харківської області та проведений розрахунок двох математичних моделей, що дозволяють розраховувати ймовірність розвитку патології органів сечовидільної системи у дітей Харківського регіону та її характер.

В розділі 5 викладені дані щодо морфологічних особливостей нирок, сечоводів, сечового міхура плодів і новонароджених щурів, що розвивалися в фізіологічних умовах.

Розділи 6 та 7 присвячені експериментальним дослідженням. В розділі 6, який складається з 3 підрозділів, викладені морфологічні особливості нирок, сечоводів та сечового міхура плодів та новонароджених, що піддавалися впливу гострої постнатальної, хронічної внутрішньоутробної та змішаної гіпоксії. В розділі 7 висвітлені морфологічні особливості нирок, сечоводів та сечового міхура плодів і новонароджених при моделюванні материнського підгострого абдомінального інфекційно-запального процесу, спричиненого *Escherichia coli*.

В розділі 8 викладено морфологічні особливості нирок, сечоводів та сечового міхура плодів та новонароджених, що розвивалися в фізіологічних умовах.

Розділи 9 та 10, кожен з яких має по 2 підрозділи, присвячені морфофункціональним особливостям нирок, сечоводів, сечового міхура плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської прееклампсії та залізодефіцитної анемії різних ступенів тяжкості.

У 11 розділі «Обговорення отриманих результатів» виконаний узагальнений аналіз виявлених закономірностей, детально описані особливості кожної групи досліджуваного матеріалу, що виділяє автор.

Хочу відмітити, що кожен розділ відповідає цілому ряду проведених вимірювань за допомогою описаних раніше методів. При цьому отримані результати систематизовані, проаналізовані, статистично оброблені. Складені таблиці і запропоновані ілюстрації наочно демонструють виявлені закономірності і встановлені відмінності в органах сечовидільної системи плодів і новонароджених. Наприкінці кожного розділу автор наводить резюме і надає список праць, де було оприлюднено отримані дані.

VII. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За темою дисертаційної роботи опубліковано 57 наукових праць, зокрема 27 статей, з яких 16 надруковані в наукових фахових виданнях України, 10 статей у закордонних наукових періодичних виданнях (Російська Федерація, Казахстан, Вірменія, Грузія, Франція, Польща, Іран, з яких 6 статей індексуються міжнародною наукометричною базою SCOPUS), у 2 главах колективних монографій, 26 тезах доповідей Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель та 1 патент на винахід. Опубліковані наукові праці містять повний обсяг матеріалу, викладеного у дисертації.

У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертаційної роботи Мирошніченка М.С. пройшли апробацію на конференціях та міжнародних форумах.

VIII. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації. Автореферат дисертації за змістом і формою відповідає вимогам МОН України і містить усі основні положення дисертації.

IX. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати рецензованої роботи потребують широкого впровадження як у навчально-педагогічний процес, так і в практику лікувально-профілактичних закладів та сучасну медицину з метою пошуку нових лікувально-профілактичних заходів, які покращать стан здоров'я вагітних жінок та попередять народження неповноцінного потомства. Запропонована модель прогнозування ймовірності розвитку в дітей Харківської області патології органів сечовидільної системи та модель прогнозування ймовірності розвитку в дітей вродженої чи набутої патології досліджуваних органів можна використовувати в практичній роботі акушерам-гінекологам, неонатологам, педіатрам після пологів або після виписки дитини з пологового будинку з метою віднесення даної дитини до групи ризику щодо розвитку в неї патології органів сечовидільної системи, визначення тактики подальшого спостереження, а також обсягу лікувально-профілактичних заходів.

Одержані дані щодо органометричних та мікроскопічних характеристик нирок, сечоводів та сечового міхура плодів і новонароджених від матерів з фізіологічною вагітністю доповнюють та розширюють сучасну інформаційну базу щодо розвитку та особливостей будови органів сечовидільної системи плодів і новонароджених, та можуть бути використані в практичній роботі патологоанатомами, гістологами та іншими спеціалістами як науково обґрунтовані нормативні дані. Результати, отримані за умов досліджуваної патології, рекомендовано брати за основу лікарям-патологоанатомам у своїй практичній діяльності для об'єктивізації і поліпшення діагностики патологічних станів органів сечовидільної системи у плодів та новонароджених.

Х. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Суттєвих зауважень щодо оформлення та змісту дисертації та автореферату немає. Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на окремі її непринципові недоліки:

1) На рисунках бажано було б зробити підписи з позначенням морфологічних структур та виявленої патології.

2) У тексті автореферату та дисертації зустрічаються окремі технічні помилки та русизми, стилістичні негаразди.

3) У розділі «Огляд літератури» зустрічаються посилання на джерела наукових праць ще минулого століття (1970, 1976 тощо.).

4) Окремі рисунки по тексту дисертації невисокої якості.

5) Висновок №3 дуже громіздкий, його бажано б скоротити хоча б у 2 рази.

6) У розділі «Матеріали і методи дослідження» не вказана загальна кількість тварин, які були залучені до експерименту.

Запитання до дисертанта, що виникли в процесі рецензування роботи:

1. Дайте пояснення того факту, що материнська залізодефіцитна анемія, прееклампсія легкого ступеня тяжкості спричинюють потовщення стінки сечоводів, сечового міхура, а довжина і ширина сечового міхура не змінюються.

2. Чи є специфічними визначені Вами регіонарні фактори ризику розвитку патології органів сечовидільної системи у дітей Харківської області, а в інших регіонах вони інші?

XI. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Мирошниченка Михайла Сергійовича на тему: «Патологічна анатомія сечовидільної системи плодів та новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю» є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка містить принципово нові науково обґрунтовані одержані автором результати. У сукупності у роботі розв'язана важлива наукова проблема, а саме патоморфологія нирок, сечоводів, сечового міхура плодів та новонароджених, що розвивалися в умовах материнської анемії та прееклампсії,

експериментальної гіпоксії, експериментального материнського абдомінального пролонгованого інфекційно-запального процесу. За актуальністю теми, науково-практичним значенням дисертація відповідає 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 здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

*Офіційний опонент,
Завідувач кафедри патологічної анатомії
Медичного інституту
Сумського державного університету
доктор медичних наук, професор*



А.М. Романюк

Підпис *Романюк А.М.*
засвідчую *Пров. група* Відділу кадрів
Зупиняк-Роздкіна

