

## **ВІДГУК**

офіційного опонента – заслуженого діяча науки і техніки України, проректора з наукової роботи, професора кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора

**Туманського Валерія Олексійовича**

на дисертацію **Сакал Ганни Олександрівни**

**«Патологічна анатомія гепатобіліарної системи нащадків від матерів з плودово-материнської інфекцією (клініко-експериментальне дослідження)»**, подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д.64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

### **Актуальність обраної теми**

Вплив на печінку плода багатьох інфекційних захворювань вагітної жінки, а також пов'язаний з ними розвиток хронічної внутрішньоутробної гіпоксії поки вивчені вкрай недостатньою. Саме ці патологічні процеси можуть призводити до мертвонародження плодів та до суттєвого порушення стану здоров'я новонароджених дітей у постнатальному розвитку. В Україні, в загальній структурі захворюваності дітей, хвороби органів травлення займають четверте місце, при цьому близько 80% хронічних захворювань травної системи становлять захворювання гепатобіліарної системи.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Сакал Г.О., яка присвячена дослідженню морфологічних змін печінки плодів при материнсько-плудовій інфекції та при внутрішньоутробній гіпоксії, є сучасною і актуальною.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертація виконана на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету та є складовою частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри «Вплив материнсько-плудової інфекції на ембріогенез і фетогенез нащадків» 2015–2019 рр. (номер державної реєстрації № 0115U000987), співвиконавцем якої є дисертант.

## **Наукова новизна отриманих результатів**

В роботі вперше на клінічному і експериментальному матеріалі на підставі гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних та морфометричних методів дослідження було визначено, що при материнській інфекції та хронічній внутрішньоутробній гіпоксії в печінці мертвонароджених плодів має місце уповільнення темпів проліферації гепатоцитів та холангіоцитів, а також зростання показників оптичної щільності колагену I та III типів в портальних трактах. Імуногістохімічними та морфометричними методами доказано, що при материнської інфекції в печінці достовірно підвищується вміст CD68-позитивних макрофагів Купфера та клітин-продуцентів ІЛ-6. Автором в експериментальних дослідженнях продемонстровані основні відмінності морфологічних змін печінки плодів під впливом материнської інфекції, викликаной *S. aureus*, *E. coli* та *K. pneumoniae*.

## **Теоретичне значення одержаних результатів**

Отримані результати дисертаційного дослідження поглиблюють та доповнюють сучасні теоретичні уявлення про реактивні зміни печінки нащадків при материнській інфекції та хронічній внутрішньоутробній гіпоксії плода.

## **Практичне значення одержаних результатів**

В експериментальних дослідженнях визначено, що морфологічні ознаки гальмування «визрівання» печінки плодів найбільш виражені при інфікуванні матері *K. pneumoniae* (в порівнянні з інфікуванням *S. aureus* та *E. Coli*), що можна використовувати для поліпшення патологоанатомічної діагностики впливу інфікуванні вагітної матері на гепатобіліарну систему нащадків.

## **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Сформульовані в дисертаційній роботі положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості патоморфологічних досліджень

печінки 87 доношених мертвонароджених плодів людей та 44 плодів самиць щурів, які були розподілені на репрезентативні групи порівняння, а також на застосуванні стандартизованих органомеричних, гістологічних, гістохімічних і імуногістохімічних методик. Для визначення достовірності отриманих результатів застосовані сучасні і адекватні статистичні методи.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

Матеріали дисертації в повній мірі викладені в 13 наукових працях (з яких одна - одноосібна): у 5 статтях, опублікованих в наукових фахових виданнях України (з яких 3 статті - у виданнях, що індексуються міжнародними наукометричними базами), та у 3 статтях, опублікованих у наукових журналах Польщі; а також у 5 тезах в матеріалах Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій; отримано також 1 патент України на винахід.

В авторефераті на 24 сторінках лаконічно викладені матеріали дисертаційної роботи, її головні положення, висновки і практичні рекомендації.

### **Структура і зміст дисертації**

Дисертаційна робота Сакал Г.О. оформлена згідно «Основних вимог до дисертацій та авторефератів дисертацій» ДАК України, викладена державною мовою на 177 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, розділу узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 49 рисунками та 21 таблицею. Список літературних джерел містить 165 джерел (83 кирилицею та 82 латиницею).

У вступі дисертант чітко та логічно обґрунтовує актуальність, наукову новизну та практичне значення виконаного дослідження, чітко формулює мету та завдання роботи.

У **першому розділі** «Огляд літератури» автор поглиблено аналізує сучасні літературні дані щодо будови та розвитку гепатобіліарної системи в процесі ембріофетогенеза, особливостей реактивних змін структур печінки під впливом внутрішньоутробного інфікування. Проведений аналіз даних сучасної літератури переконливо демонструє актуальність дисертаційної роботи.

У **другому розділі** «Матеріали і методи дослідження» охарактеризована кількість виконаних досліджень печінки у доношених мертвонароджених плодів людей та у плодів самиць експериментальних щурів, а також їх розподіл на підгрупи. Детально описані методики патоморфологічних досліджень та статистичного аналізу отриманих результатів.

У **третьому розділі** власних досліджень у підрозділі 3.1 проаналізовані клінічні дані матерів загиблих плодів та ідентифіковані прогностичні чинники мертвонародження плода при хронічній внутрішньоутробній гіпоксії та при внутрішньоутробному інфікуванні. У підрозділі 3.2 на секційному матеріалі описані результати гістологічних, імуногістохімічних та морфометричних досліджень мікроструктур печінки плодів, загиблих при неускладненій вагітності, а також внаслідок хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та материнської інфекції.

У **четвертому розділі** власних досліджень, розподіленому на п'ять підрозділів, наведено дані морфологічного дослідження печінки плодів щурів при фізіологічній вагітності, при експериментальній хронічній внутрішньоутробній гіпоксії та при експериментальному підгострому інфекційно-запальному процесі у черевній порожнині матері, викликаному *S. aureus*, *E. coli* і *K. pneumoniae*.

Розділи власних досліджень ілюстровані достатньою кількістю мікрофотографій і змістовних таблиць, ці розділи закінчуються лаконічними висновками.

У **п'ятому розділі** «Обговорення результатів дослідження» викладений детальний аналіз результатів дослідження клінічного та експериментального матеріалу у співставленні з сучасними літературними даними.

У шести «Висновках» викладені стислі результати роботи, які повністю відповідають меті і задачам дослідження.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи і автореферату немає. Поряд з цим є окремі **зауваження**:

- 1 - до мікрофотографій:
  - невисока чіткість мікрофотографії печінки на рис. 4.1;
  - на рис. 3.2 і 3.7 наведена експресія Кі-67 переважно в клітинах перисинусоїдальних просторів, а не в гепатоцитах;
  - артефіціально «розірваний» мікропрепарат наведено на рис. 4.1.
2. У тексті дисертації зустрічаються окремі русизми. Наприклад, доцільно було б замінити словосполучення «у порівнянні з ХВГ» на «порівняно з ХВГ».
3. Висновки занадто перевантажені цифровим матеріалом.

Наведені зауваження не є принциповими і не знижують наукової цінності дослідження та його практичної значущості для патологічної анатомії.

У порядку дискусії вважаю за доцільне поставити три **запитання**:

1. Які саме вивчені Вами клітини в печінці є продуцентами інтерлейкіну 6?
2. На підставі чого Ви вважаєте, що CD68-позитивні макрофаги є активованими макрофагами? Є ще якісь ознаки їх активації?
3. Як можливо оцінити специфічний вплив різної материнської інфекції на печінку плода при імуногістохімічному визначенні щільності CD68-позитивних макрофагів та клітин – продуцентів інтерлейкіну 6?

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Результати дисертаційної роботи Сакал Г.О. мають певне практичне значення і можуть використовуватися в практичній роботі патологоанатомів та при викладанні патоморфології студентам вищих навчальних медичних закладів та курсантам закладів післядипломної освіти.

Заслужують на впровадження в патологоанатомічних бюро та



відділеннях лікувально-профілактичних закладів, патологоанатомічних відділах та лабораторіях НДІ України запропонований дисертантом алгоритм морфологічної оцінки негативного впливу на печінку плода тяжкої інфекції у матері та пов'язаної з нею хронічної внутрішньоутробної гіпоксії.

Нові результати дисертаційного дослідження достатньо впроваджені у практичну діяльність патологоанатомічних відділень КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради, КНП Харківської обласної ради «Харківська обласна клінічна лікарня», а також у навчальний процес кафедри патоморфології та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри патологічної анатомії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії, кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри патологічної анатомії ХНМУ, кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Сакал Ганни Олександрівни на тему: «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи нащадків від матерів з плодово-материнської інфекцією (клініко-експериментальне дослідження)» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретне наукове завдання з визначення морфологічних змін печінки плодів, які виникають за умов внутрішньоутробної гіпоксії та інфікування матері, що мають суттєве значення для патологічної анатомії.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, їх достовірністю і повнотою

викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Сакал Ганни Олександрівни на тему «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи нащадків від матерів з плідно-материнської інфекцією (клініко-експериментальне дослідження)» повністю відповідає вимогам 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, №1159 від 30.12.2015, №567 від 27.07.2016) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Проректор з наукової роботи,  
професор кафедри патологічної анатомії і судової медицини  
Запорізького державного медичного університету МОЗ України,  
Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор

13.11.2019



*[Handwritten signature]*  
Власноручний підпис  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
Члч. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету  
13. 11 20 19 р. Підпис *[Handwritten signature]*

В.О. Туманський

*[Handwritten signature]*  
Григоруканова Т. М.