

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету Губіної-Вакулік Галини Іванівни на дисертаційну роботу Зотової Алли Борисівни «Вплив хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на морфологічні особливості печінки в ранньому постнатальному періоді», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

1. Актуальність обраної теми дисертації

Одержані багаточисленні докази впливу на здоров'я потомка патологічних станів, хвороб матері під час виношування плоду. Патологічні зміни спостерігаються не тільки в стані новонародженого потомка, але й у подальшому постнатальному онтогенезі. Дослідники роблять висновок, що після народження патологічні зміни в організмі потомка значною мірою компенсуються, але, очевидно, що адаптаційні можливості ураженого органу зменшуються.

Вплив внутрішньоутробної хронічної гіпоксії на потомка досліджений досить широко, але стан печінки потомка практично не вивчено, тому що звичайно не уражена печінка стає причиною тяжкого стану дитини. Великий рівень захворюваності дітей, підлітків хворобами печінки змушує звернутись до розгляду перинатального періоду розвитку і вивчити патологоанатомічні зміни в печінковій тканині плода та новонародженого в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, як одного з найбільш частих патологічних станів вагітних жінок.

Таким чином, обрана тема дисертації є актуальною і новою.

2. Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Представлена робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України «Виявлення впливу патології матері на розвиток організму плода та новонародженого» (№ державної реєстрації 0117U004838), у якій дисертант є безпосереднім виконавцем досліджень, присвячених вивченню впливу гіпертонічної хвороби матері на печінку плодів та новонароджених. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол №9 від 22 квітня 2015 р.).

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

Дисертаційна робота Зотової А.Б. виконана на достатній кількості матеріалу. Проаналізовано великий архівний матеріал (618 випадків) для визначення частоти народження дітей з хронічною внутрішньоутробною гіпоксією та частоти випадків перинатальних смертей від матерів з ГХ в Харківській області. Гістологічне дослідження печінки проведено на двох видах матеріалу: на аутопсійних випадках (36 плодів та новонароджених від матерів з гіпертонічною хворобою II ст., 18 – група контролю) та на 117 тваринах-потомках з експериментів на щурах: з генетичним моделюванням артеріальної гіпертензії у вагітної самиці та, як наслідок, хронічної внутрішньоутробної гіпоксії у нащадків, та з моделюванням гострої постнатальної гіпоксії у новонароджених щурят при формуванні також і контрольних груп (інтактні тварини) з дослідженням в динаміці триразово протягом першого місяця життя. Були проведені макроскопічні,

органометричні, гістологічні, морфометричні (як макроскопічних, так і мікроскопічних структур), імуногістохімічні, статистичні методи аналізу.

Обґрунтованість та достовірність результатів дисертації підтверджена достатнім обсягом матеріалу та адекватним набором методик, в тому числі методик статистичного аналізу. Фотографії з мікропрепаратів, графіки та таблиці ілюструють результати дослідження.

Послідовний виклад результатів дослідження, підтверджені отриманими результатами висновки і практичні рекомендації, приведені в дисертаційній роботі, свідчать про закінчену наукову роботу, що має теоретичну і практичну значимість.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів

У дисертаційній роботі представлено результати комплексних морфологічних досліджень печінки за наявності гістологічної хвороби Пст. у матері, що, як відомо, супроводжується розвитком хронічного гіпоксичного стану в тканинах, в тому числі і в плаценті вагітної жінки. У даному дослідженні було визначено, що гіпертонічна хвороба Пст. у вагітної жінки спричиняє порушення формування, становлення й дозрівання печінки плодів і новонароджених, розвивається ураження тканини печінки з проявами регенерації та компенсації.

Проведений автором епідеміологічний аналіз дозволив уточнити дані щодо показників смертності плодів та новонароджених від матерів із ГХ в Харківській області.

Автором отримані нові дані, щодо відносної маси печінки плодів і новонароджених від матерів з гіпертонічною хворобою Пст. Встановлено, що зміни в органі відбуваються за рахунок зменшення об'єму паренхіми та збільшення об'єму стромы з судинами. Визначено, що при материнській гіпертонічній хворобі Пст. в печінці плодів і новонароджених реєструється різке зниження загальної кількості гепатоцитів, та значне підвищення

відносної кількості їхніх двоядерних форм.

В роботі вперше описана роль окремих складових стромального компоненту печінки плодів та новонароджених від матерів з гіпертонічною хворобою Пст. та проведений кореляційний аналіз між показниками яркості світіння колагенів I та III типів та фібронектину при постановці імуногістохімічних реакцій з люмінесцентною візуалізацією в групах гострої постнатальної і хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на всіх термінах експерименту, а саме у новонароджених щурят, на 14-й день і на 35-й день після народження.

5. Теоретичне та практичне значення роботи

Теоретична і практична цінність роботи полягає в тому, що одержані автором дані стосовно особливості морфологічного стану печінки дітей, народжених від матерів з гіпертонічною хворобою Пст. та потомків щурів-самиць з генетичним моделюванням артеріальної гіпертензії і, в зв'язку з цим, хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, розширюють і доповнюють інформаційну базу не тільки дитячої патологічної анатомії, але й патологічної анатомії захворювань печінки у дітей, підлітків і дорослих людей.

Результати проведеного дослідження можуть бути застосовані у практичній роботі патологоанатомів, неонатологів, дитячих гастроентерологів. Отримані автором дані можуть бути використані педіатрами з метою формування груп ризику розвитку у цих дітей патології печінки в подальшому житті, а також терапевтами, гепатологами при загальному аналізі анамнезу хворого і можливостей його печінки відносно об'єму компенсаторних реакцій.

6. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертаційної роботи автором опубліковано 11 наукових праць: п'ять статей, з яких чотири опубліковано у фахових наукових виданнях України, одна – у закордонному науковому періодичному виданні (Польща), яке обліковується наукометричною базою даних Scopus, шість робіт опубліковано у матеріалах конференцій і конгресів. У публікаціях відображені всі основні положення дисертаційної роботи.

Автореферат містить усі положення дисертації і у структурному й змістовному відношенні відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій.

7. Структура та зміст дисертації

Дисертація оформлена згідно вимогам ДАК України (№ 9-10, 2011, 2015), викладена українською мовою на 196 сторінках комп'ютерного набору і складається з анотацій, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів за результатами власних досліджень, аналізу і обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел у кількості 219 (122 – кирилицею; 97 – латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 48 таблицями і 51 рисунком (у тому числі 40 мікрофотографій), що покращує сприйняття викладених положень.

У вступі висвітлена актуальність теми, сформульована мета роботи та завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення результатів дослідження, представлено перелік наукових форумів, на яких були апробовані результати, та кількість наукових публікацій за темою дисертації.

В огляді літератури здобувач проаналізувала дані про медичну проблему наявності у вагітних жінок гіпертонічної хвороби, про наслідки у потомків, зроблено висновок, що морфологічно печінка плодів та

новонароджених від матерів з гіпертонічною хворобою – не досліджена. Крім того, автор показала розповсюдженість, етіологію, патогенез патології печінки, збільшення кількості випадків патології печінки у дітей і підлітків, що вказує на необхідність дослідження перинатальних змін в печінці. Такий фактор як хронічна внутрішньоутробна гіпоксія значною мірою впливає на морфофункціональний стан тканин різних органів плоду та новонародженого, тоді як вплив на печінку нащадків хронічної внутрішньоутробної гіпоксії в зв'язку із материнською гіпертонічною хворобою не досліджено.

В розділі «Матеріали та методи дослідження», наведені дані щодо об'єкту дослідження, кількості вивчених спостережень аутопсійного та експериментального матеріалу, принципи їх розподілу на групи, що відповідає сформульованим завданням. Використані гістологічні, імуногістохімічні, морфометричні та статистичні методи дослідження є сучасними та інформативними і дають можливість у повному обсязі розв'язати завдання, які поставила перед собою автор даної дисертаційної роботи.

Результати власних досліджень викладені у трьох розділах дисертації.

У першому розділі власних досліджень викладені дані проведеного аналізу статистичного та архівного матеріалу з метою визначення структури перинатальної смертності в Харківській області за період 2007-2017 рр. та виявлення частоти випадків перинатальних смертей дітей від матерів з гіпертонічною хворобою II стадії.

У другому розділі власних досліджень на основі аналізу секційного матеріалу наведені морфологічні особливості печінки плодів і новонароджених від матерів з гіпертонічною хворобою Пет..

У третьому розділі власних досліджень наведені дані щодо експериментального морфологічного дослідження печінки потомків щурів-самиць. Здобувач на підставі власних досліджень детально висвітлює дані про морфологічні особливості печінки щурів-потомків групи контролю,

групи гострої постнатальної гіпоксії (групи порівняння) та групи хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на 1-у, 14-у та 35-у добу.

Фотографії мікропрепаратів і таблиці морфометричних даних, приведені в другому і третьому розділах, – належної якості.

В розділі «Обговорення отриманих результатів» проведено детальний аналіз отриманих результатів, порівнюючи їх з даними інших вітчизняних та іноземних дослідників, обґрунтовуючи гістологічні, морфометричні, імуногістохімічні особливості печінки потомків від матерів з гіпертонічною хворобою Пст. з виникаючою в зв'язку з цим хронічною внутрішньоутробною гіпоксією плоду.

Висновки дисертаційної роботи повністю відповідають поставленим завданням та свідчать про завершеність роботи. Здобувач наводить три практичні рекомендації щодо подальшого застосування результатів дослідження.

Мова викладу дисертації, в основному, - чітка, логічна, в науковому стилі.

8. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації

Автореферат дисертації у повній мірі включає 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 авторефераті дисертації, достатньо обґрунтовані і логічно витікають з результатів дослідження, є ідентичними до таких, наведених в дисертації.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність дитячого патологоанатомічного відділення КНП «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради, КНП «Міська поліклініка № 26» Харківської міської ради, КЗОЗ «Харківське обласне бюро судово-медичної експертизи», КУ «Одеське обласне патологоанатомічне бюро», КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги Богодухівської районної ради», а також у педагогічний процес кафедри загальної та клінічної патології і кафедри загальної практики сімейної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Одеського національного медичного університету, кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

10. Зауваження та побажання до дисертації і автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Виникла необхідність задати автору кілька запитань:

1. В експериментальній частині Вашого дослідження є група тварин з гострою постнатальною гіпоксією. Яку роль виконує ця група тварин-потомків?

2. Які принципові відмінності були виявлені в печінці загиблих плодів, новонароджених людини при впливі важкої гіпоксії, що стала летальною, і печінки експериментальних тварин, які перенесли нелетальну гіпоксію?

Зауваження:

1. Подекуди автор плутала поняття «оптична щільність» і «яскравість світіння» при люмінесцентній візуалізації імуногістохімічних мікропрепаратів.

2. В таблицях з результатами морфометрії печінки є показники «загальна кількість гепатоцитів в полі зору», «кількість двоядерних гепатоцитів в полі зору», при цьому не вказано збільшення мікроскопу.

3. В розділі «Матеріал і методи дослідження» не вказано, що, окрім варіаційного аналізу, використовували кореляційний аналіз результатів морфометрії.

Як побажання на майбутнє можна сказати про цінність не використаної в даному дослідженні гістохімічної ШИК-реакції при патоморфологічному дослідженні печінки. Ця гістохімічна реакція виявляє глікоген, синтез і збереження якого в гепатоцитах відображає рівень гіпоксії і дозволяє прямо оцінити морфофункціональний стан печінки.

Зауваження і деякі недоліки дисертації не зменшують її наукову і практичну цінність.

11. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація Зотової Алли Борисівни «Вплив хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на морфологічні особливості печінки в ранньому постнатальному періоді», що представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, 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 печінки нащадків, народжених від матерів з гіпертонічною хворобою.

За актуальністю, обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною отриманих даних, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень дисертаційна робота Зотової Алли Борисівни «Вплив хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на морфологічні особливості печінки в ранньому постнатальному періоді» відповідає п. 11 Постанови Кабінету

Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 “Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів” (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

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



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХНМУ
Загальний відділ
Підпис: Харківський національний медичний університет
Закордонний офіс
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
№01896866
Губіна-Вакулік Г.І.