

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Москаленка Романа Андрійовича на дисертаційну роботу Поповича Андрія Івановича «Патологічна анатомія кальцинозу плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних», 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

Залізодефіцитна анемія вагітних (ЗДАВ) зустрічається із частотою 28-84% (у Чернівецькій області у 2014-2016 рр. - 30,84-31,37%), її наявність є важливим чинником порушення обміну речовин, зокрема кальцію у плаценті. Відомо, що надлишкове кальцифікація плаценти в 60-80% випадків зустрічається при ускладненому перебігу вагітності. Поява кальцинатів в структурах плаценти є наслідком багатьох причин, роль яких не досліджена достатньо. У переважній більшості робіт основна увага приділяється патоморфології ворсинкового хоріона, децидуальній тканині, плацентарній недостатності, передчасним дозріванням плаценти та запалення посліду. В той же час конкретні діагностичні критерії, що ж вважати кальцинозом у зрілій плаценті, на даний час відсутні, а лише розроблені тільки рентгенологічні та ультрасонографічні критерії. До того ж, ці критерії ґрунтуються на напівкількісній оцінці й недостатньо враховують особливості локалізації. Процеси диференціювання стромальних клітин хоріальних ворсинок при залізодефіцитній анемії вагітних і кальцинозі плаценти поки що не вивчалися, хоча такі дослідження є перспективними в аспекті з'ясування механізмів розвитку недостатності плаценти. На сьогодні потребує удосконалення морфологічна класифікація кальцинозів плаценти з урахуванням термінів гестації, локалізації та морфологічних особливостей кальцинатів, ступеня кальцинозу тощо. Вирішення вказаних питань допоможе покращити патологоанатомічну діагностику кальцинозів плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних, дозволить краще зрозуміти механізми розвитку плацентарної недостатності у таких вагітних.

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

Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету «Морфологічні аспекти патології плаценти при залізодефіцитній анемії

вагітних» (державний реєстраційний номер № 0114U004125, термін виконання 2014-2018 рр). Дисертант був безпосереднім співвиконавцем окремого фрагмента зазначеної теми, присвяченого вивченню особливостей розвитку кальцинозу плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол № 9 від 29.05.2014 р.).

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

Положення і висновки дисертаційної роботи Поповича Андрія Івановича ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі – двох основних груп – наявність кальцинозу плаценти на тлі ЗДАВ у терміни гестації 37–40 тижнів (n=84); та спостереження кальцинозу при фізіологічній вагітності (n=80); та група контролю, спостереження фізіологічної вагітності без ознак кальцинозу (n=30).

Обґрунтованість та достовірність результатів дисертації підтверджена об'єктивними морфометричними та гістологічними даними які встановлювали чи спростовували діагноз кальцинозу плаценти. Дослідження проведені в атестованих лабораторіях на метрологічно повіреному обладнанні. У роботі використані адекватні методи статистичного дослідження

Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Для вирішення поставленої в дисертації мети автором проведені сучасні експериментальні дослідження: гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні, статистичні методи аналізу дослідження плаценти людини, адекватні поставленим завданням.

Статистична обробка цифрових даних об'єктивно підтверджує вірогідність розбіжностей значень різних показників, що характеризують особливості розподілу морфологічних варіантів депозитів кальцію в хоріальному дереві та базальній пластинці плаценти при залізодефіцитній анемії. Фотографії з мікропрепаратів, графіки та таблиці ілюструють результати дослідження.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертант за результатами свого дослідження розробив класифікацію морфології депозитів кальцію в плаценті з виділенням 14-ти окремих варіантів, зокрема, по 7 у хоріальному дереві та базальній пластинці плаценти. Згідно цієї класифікації у хоріальному дереві виділено: дрібні

гранулярні депозити в синцитіотрофобласті, дрібні гранулярні депозити в стромі хоріальних ворсинок, великі пластинчасті депозити в стромі хоріальних ворсинок, депозити в міжворсинчастому фібриноїді – тип I (дрібні, грубі, щільні депозити), депозити в міжворсинчастому фібриноїді – тип II (дрібнозернисті пилоподібні групи), депозити в міжворсинчастому фібриноїді – тип III (великі площинні), депозити в міжворсинчастому фібриноїді – тип IV (характерна комбінація типів I та III). Для базальної пластинці були характерні: дрібні гранулярні депозити в інвазивному цитотрофобласті, дрібні гранулярні депозити в стромі поза фібриноїдом, великі пластинчасті депозити в стромі поза фібриноїдом, депозити в фібриноїді базальної пластинки тип I - IV, які відповідають формою та внутрішньою структурою вищеописаним депозитам в інтервільозному фібриноїді.

Зазначена класифікація морфологічних варіантів депозитів кальцію дозволяє встановити відмінності розподілу депозитів при залізодефіцитній анемії вагітних у порівнянні зі спостереженнями кальцинозу без анемії, зокрема, виявлено, що різко переважають депозити в міжворсинчастому фібриноїді типу II та типу IV (понад у 90% та 80% плацент відповідно), також часто виявляють депозити в міжворсинчастому фібриноїді типу III (біля 45% спостережень). Вперше з'ясовано, що в базальній пластинці плаценти в спостереженнях залізодефіцитної анемії вагітних у порівнянні зі спостереженнями вагітності без анемії частіше ($P < 0,05$) виявляють депозити кальцію в фібриноїді типу II та типу IV.

У дисертаційній роботі вперше на підставі комплексних морфологічних і гістохімічних досліджень з'ясовано, що особливості розподілу різних морфологічних варіантів депозитів кальцію в плаценті при залізодефіцитній анемії вагітних пов'язані зі зростанням процесів окиснювальної модифікації білків та процесів обмеженого протеолізу.

За допомогою використання імуногістохімічного методу вперше показано, що при кальцинозі плаценти у жінок з залізодефіцитною анемією в трофобласті знижується вміст таких специфічних білків плаценти, як плацентарний лактоген та плацентарна лужна фосфатаза, зростає вміст проапоптотичного білку Вах, але знижується вміст протиапоптотичного білку Вcl-2. При цьому вперше відмічено вертикальний гетероморфізм інтенсивності імуногістохімічного забарвлення на вищевказані антигени.

5. Теоретичне та практичне значення роботи

Теоретична цінність роботи полягає у розробці нової класифікації морфологічних варіантів депозитів кальцію в плаценті та схема їх

діагностики. Ці дані можуть бути використані при написанні підручників, монографій, статей, у навчальному процесі та наукових розробках медичних і біологічних ВУЗах України. Основні положення роботи вже впроваджені в навчальний процес і наукові розробки профільних кафедр України: Буковинський державний медичний університет, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Івано-Франківський медичний університет, Дніпропетровська медична академія.

Практична цінність роботи полягає в тому, що одержані автором результати дослідження дозволяють покращити патологоанатомічну діагностику кальцинозу плаценти, який розвивається у вагітних із залізодефіцитною анемією.

Удосконалена морфологічна класифікація кальцинозів плаценти з урахуванням локалізації, морфологічних особливостей кальцинатів та ступеня кальцинозу, дозволить полегшити роботу патологоанатомів для постановки діагнозу. Практикуючим лікарям акушер-гінекологам дозволить діагностувати кальциноз плаценти при ЗДАВ на ранніх етапах вагітності за допомогою детального ультразвукового дослідження, для подальшого контролю вагітних в даній групі ризику виникнення ускладнень з боку системи мати-плацента-плід.

У ході дослідження розроблено патент на корисну модель України № 130685 UA. Попович АІ, Давиденко ІС, Махрова ЄГ. Спосіб ідентифікації меж між зонами хоріального дерева плаценти для вивчення вертикального гетероморфізму плаценти при її кальцинозі. Опубл. 26.12.2018. Бюл. № 24.

Результати наукового дослідження впроваджені у практичну діяльність Чернівецького патологоанатомічного бюро, відділенні патології вагітності Сторожинецького пологового будинку.

6. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертаційної роботи автором опубліковано 18 наукових праць: 6 статей, з яких 5 опубліковано у фахових наукових виданнях України, 1 – у закордонному науковому періодичному виданні (Румунії), яке обліковується наукометричною базою даних Scopus, 11 робіт опубліковано у матеріалах конференцій і конгресів. Отримано один деклараційний патент України на корисну модель. У публікаціях відображені всі основні положення дисертаційної роботи. Результати досліджень та основні положення дисертаційної роботи доповідалися, обговорювалися і отримали позитивні відгуки на низці конгресів і конференцій з міжнародною участю.

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

7. Структура та зміст дисертації

Дисертація оформлена згідно вимогам ДАК України (№9-10, 2011, 2015) викладена державною мовою на 212 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 200 (109 – кирилицею; 91 – латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 14 таблицями і 88 рисунком, у тому числі 84 мікрофотографіями, що покращує сприйняття викладених положень.

У вступі автор висвітлює актуальність теми, формулює мету роботи та завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення результатів дослідження, представлено перелік наукових форумів, на яких були апробовані результати та кількість наукових публікацій за темою дисертації.

Огляд літератури представлений на 22 сторінках. У даному розділі на підставі аналізу літературних джерел вітчизняних та іноземних авторів приведено сучасні погляди на залізодефіцитну анемію як причину розвитку кальцинозу плаценти [підрозділ 1.1] та морфологію біомінералізації та її наслідки в плаценті [підрозділ 1.2]. Наприкінці огляду літератури автор робить заключення, в яких підкреслює пріоритетні позиції розглянутих питань.

В розділі «Матеріали та методи дослідження», наведені дані щодо об'єкту дослідження, кількості вивчених спостережень, принципи їх розподілу на групи, що відповідає сформульованим завданням. Використані гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні та статистичні методи дослідження є сучасними та інформативними і дають можливість у повному обсязі розв'язати завдання, які поставив перед собою автор даної дисертаційної роботи. Розділ складається з 2 підрозділів, представлено докладний перелік використаних автором об'єктів і методів дослідження, текст розміщений на 5 сторінках, містить 1 таблицю.

Результати власних досліджень викладені у трьох розділах дисертації.

У першому розділі власних досліджень викладені дані розподілу на морфологічні варіанти депозитів кальцію та їхня кількісна оцінка зв'язку з залізодефіцитною анемією.

У другому розділі власних досліджень було з'ясовано особливості процесів окислювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу у

фібриноїді плаценти при її кальцинозі з поєднанням залізодефіцитної анемії.

У третьому розділі власних досліджень наведені дані щодо особливостей імуногістохімічного дослідження плацентарного лактогену, плацентарної лужної фосфатази та деяких регуляторів апоптозу у трофобласті хоріальних ворсинок при кальцинозі плаценти із залізодефіцитною анемією вагітних.

В розділі «Обговорення отриманих результатів» проведено детальний аналіз отриманих результатів, порівнюючи їх з даними інших вітчизняних та іноземних дослідників. Обговорено гістологічні, морфометричні, гістохімічні, імуногістохімічні дані особливостей розвитку кальцинозу плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних в порівнянні з передчасним дозріванням плаценти, хоріонамніоніту та базального децидуїту.

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

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 дисертації, достатньо обґрунтовані і логічно витікають з результатів дослідження.

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність патологоанатомічного відділення Чернівецького обласного патологоанатомічного бюро, та відділенні патології вагітності пологового будинку м. Сторожинець, а також у педагогічний процес кафедри патологічної анатомії низки закладів вищої медичної освіти України (Буковинський державний медичний університет, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Дніпропетровська медична академія).

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

1. У тексті дисертації зустрічається помітна кількість одруківок та не дуже вдалим стилістичних зворотів, рекомендовано більш ретельне опрацювання тексту.

2. Значна кількість мікрофотографій має невисоку якість, особливо це стосується неправильно налаштованому «балансу білого» при фотографуванні, що призводить до появи жовтуватого фону деяких світлин.

3. У аналізі результатів необхідно додати більше аналізу, а менше переказу попередніх результатів. Більша кількість схем або рисунків допомогли б «оживити» цей розділ.

4. Наявність кількісних характеристик (розмірів кальцифікатів, виражених в одиницях СІ) могла б покращити диференціацію різних типів кальцифікатів.

11. Запитання до дисертанта щодо проведення дослідження і одержання результатів

В плані наукової дискусії при рецензуванні дисертації виникли наступні запитання до дисертанта:

1. Як Ви проводили диференціацію різних типів кальцифікатів плаценти з огляду на можливість фрагментації більших біомінеральних утворень при виготовленні мікропрепаратів?

2. Яким чином пов'язані процеси окислювальної модифікації білків та утворення кальцифікатів плаценти?

12. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація Поповича Андрія Івановича, на тему: «Патологічна анатомія кальцинозу плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних», 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 удосконалення морфологічної діагностики кальцинозів плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних шляхом розробки класифікації морфологічних варіантів депозитів кальцію в плаценті та визначення особливостей їх розподілу.

За актуальністю, обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною отриманих даних, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень дисертаційна робота Поповича Андрія Івановича, «Патологічна анатомія кальцинозу плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних» 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:

доцент кафедри

патологічної анатомії

Сумського державного

університету МОН України,

доктор медичних наук, доцент

Р.А. Москаленко

