

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професорки,
завідувачки кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України

Яковцової Ірини Іванівни

на дисертаційну роботу

Зверєвої Ірини Сергіївни на тему:

«Вплив материнсько–плодової інфекції на морфофункціональний стан легеневої
артерії та аорти плодів та новонароджених»,

представлену 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 теми дисертації

Показник смертності немовлят у світі вважається загальноновизнаним індикатором здоров'я нації.

Україна займає одне з найперших місць в Європі за показником малюкової смертності – 7,5 на тисячу, народжених живими. У країнах ЄС цей показник значно нижчий – 3,4 на тисячу. Саме тому медична допомога новонародженим визначена пріоритетним напрямом. Показник перинатальної смертності залежить як від стану здоров'я жінки до запліднення та під час вагітності, стану здоров'я новонародженого, так і від стану організації надання медичної допомоги вагітним, породіллям і новонародженим. Серед причин перинатальної захворюваності і смертності друге місце займає внутрішньоутробна інфекційна патологія, яка обумовлює до 45 % смертей. Останнім часом відмічено зростання інфекційних захворювань, збудниками яких є умовно-патогенна мікрофлора, особливо *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*. Внутрішньоутробна інфекція є не тільки причиною високого відсотка летальності а також може призводити до глибокої інвалідності, обумовленої вродженими аномаліями розвитку і хронічними

захворюваннями. У кожного пятого новонародженого з внутрішньоутробною інфекцією розвивається внутрішньоутробна гіпоксія, яка є однією із найпоширеніших причин перинатальних розладів, захворюванності і смертності дітей. Таким чином, материнсько-плодова інфекція як сама по собі може бути причиною загибелі плода та новонародженого, так і сприяти розвитку внутрішньоутробної гіпоксії та асфіксії, які в 67 % та 43 % відповідно є причиною перинатальної смертності.

Актуальність цієї проблеми і відсутність комплексних морфологічних досліджень серцево-судинної системи, а саме легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених від матерів з інфекційною патологією обумовлює необхідність проведення цього дослідження.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Вплив материнсько-плодової інфекції на ембріогенез і фетогенез нащадків» (номер державної реєстрації № 0115U000987, 2015–2019 рр.), яка входить до координаційного плану пріоритетних напрямів, затвердженого Міністерством охорони здоров'я України. Автор є співвиконавцем роботи і самостійно провів дослідження щодо впливу материнсько-плодової інфекції на морфологічний стан легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених.

Новизна дослідження та одержаних результатів

У дисертаційній роботі на підставі комплексного клініко-експериментального морфологічного дослідження отримані нові дані щодо

морфофункціональних особливостей легеневої артерії та аорти померлих доношених новонароджених дітей та плодів та новонароджених щуренят від матерів з інфекційною патологією. Автором вперше встановлено, що під впливом інфекційної патології матері в аорті та легеневій артерії померлих новонароджених розвивається ендотеліальна дисфункція, регенерація та репарація ушкодженого ендотелію, склеротичні зміни в судинах, що нашли підтвердження імуногістохімічними та морфометричними дослідженнями.

Також автором визначено підвищений рівень прозапальних маркерів ФНП-а та ІЛ-6, який свідчить про проникність материнських антитіл до плоду та реалізацію ВУІ.

В роботі вперше визначено єдиний механізм пошкодження легеневої артерії та аорти, викликаной *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*, з найбільш агресивним впливом *Klebsiella pneumoniae*.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи доповнюють та поглиблюють сучасні уявлення про морфофункціональні особливості легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених від матерів з інфекційною патологією, надають нові дані щодо структурних пошкоджень та змін в судинах під впливом різних інфекційних збудників. Отримані у даному дослідженні результати є теоретичною основою для формування груп дітей з підвищеним ризиком судинної патології з метою профілактики та своєчасного лікування. Використання визначених патоморфологічних особливостей аорти та легеневої артерії плодів та новонароджених від матерів з інфекційною патологією будуть сприяти удосконаленню діагностичного та прогностичного алгоритму цієї патології.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і

рекомендацій, сформульованих у дисертації

В дисертаційній роботі Звереві І.С. сформульовані нові положення, висновки і практичні рекомендації, які базуються на достатній кількості морфологічних досліджень легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених від матерів з інфекційною патологією, на виділенні репрезентативних груп досліджень, на застосуванні адекватних, доцільних і сучасних патоморфологічних, та статистичних методів аналізу отриманих результатів. Для досягнення мети та виконання поставлених завдань дисертаційної роботи було використано достатню кількість клінічного та експериментального матеріалу, який було розділено на групи: ГІс (група «Інфекція» секційна) склали 28 померлих новонароджених дітей, від жінок, чия вагітність була ускладнена інфекційною патологією. Відповідно, ГІІс (група порівняння «Гіпоксія» секційна) склали 18 новонароджених, які померли від тяжкої асфіксії. Експериментальний матеріал було розподілено на групи: ГІе (група «Інфекція» експериментальна) «*E. coli*», ГІе «*S. aureus*», ГІе «*K. pneumoniae*» (по 10 плодів та 8 новонароджених щуренят від матерів з підгострим пролонгованим інфекційно-запальним процесом у черевній порожнині, який був спричинений *E. coli*, *S. aureus* та *K. pneumoniae*, відповідно) та ГІІе (група порівняння «Гіпоксія» експериментальна) (8 новонароджених щуренят, що перенесли гостру високогірну постнатальну гіпоксію). Для виконання досліджень були використані сучасні гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні, цитофотометричні методи дослідження. Використовували гістохімічні методи: метод Малорі та Ван Гісона із дофарбуванням на еластичні волокна – для верифікації колагенових та еластичних волокон. Морфофункціональну активність ендотелію оцінювали цитофотометричним методом з додатковим фарбуванням за Фьольгеном-Росенбеком та за методом Браше. За допомогою ІГХ-методу (непрямий метод Кунса) типували колаген I III та IV типів.

Інтерлейкін-продуценти визначали за допомогою МКАт до ІЛ-6 та ФНП- α . Адгезивні властивості ендотеліоцитів визначали з використанням МКАт до CD34. Морфометричним методом оцінювали відносні об'єми основних структурних компонентів судин. Сукупність гістохімічних, імуногістохімічних та морфометричних методів дозволило оцінити морфофункціональний стан легеневої артерії та аорти.

Достовірність результатів та висновків дисертаційної роботи засвідчується сучасними математично-статистичними методами, проведеними з використанням ліцензійного програмного забезпечення.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

Дисертаційна робота викладена у 12 наукових роботах, які відображують зміст проведеного дослідження, зокрема 9 статей, з яких 4 – у наукових фахових виданнях України, 5 статей у закордонних наукових періодичних виданнях (Польща), 3 тез у матеріалах Всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій.

В авторефераті лаконічно викладені матеріали дисертаційної роботи, її основні положення, висновки.

Матеріали дисертації були достатньо оприлюднені й обговорювались на науково-практичних, у тому числі з міжнародною участю, конференціях і конгресах.

Структура і зміст дисертації

Дисертаційна робота оформлена згідно з «Вимогами до оформлення дисертацій» МОН України (наказ №40 від 12.01.2017 р.), викладена державною мовою на 215 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація побудована за загальноприйнятою схемою, і складається з анотацій, переліку публікацій

здобувача, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, аналізу архівного матеріалу, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків.

Бібліографія включає 308 літературних джерел (185 – кирилицею, 123 – латиницею). Дисертаційна робота ілюстрована 66 таблицями та 36 малюнками.

У вступі дисертант розкриває актуальність проблеми - впливу материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених, проблемні питання материнського інфікування і обґрунтовує необхідність подальшого дослідження цієї проблеми, чітко формулює мету та завдання дослідження, характеризує наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів.

Характеристика роботи за розділами

Розділ 1 – «Огляд літератури» – містить 3 підрозділи. В цьому розділі дисертант послідовно аналізує літературні дані, починаючи з питань нормальної ембріології, гістології, анатомії та фізіології легеневої артерії та аорти. Аналізуються літературні дані вітчизняних та зарубіжних авторів, що стосуються питань впливу внутрішньотробої інфекції та гострої перинатальної гіпоксії на морфофункціональний стан серцево-судинної системи новонародженої дитини.

Розділ 2 – «Матеріали та методи» – відображає загальну характеристику об'єкту та предмету досліджень, включає опис використаних матеріалів та методів дослідження. Усі методи, зокрема гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, цитофотометричні та статистичні оцінки достовірності отриманих результатів описані детально та указані усі модифікації зазначених методів. Використані методи дослідження сучасні та достатньо інформативні та

адекватні меті, дозволяють у повному обсязі реалізувати завдання, поставлені в дисертаційній роботі.

Розділ 3 – «Аналіз архівного матеріалу» - присвячений вивченню та аналізу клінічних даних, що були отримані внаслідок вивчення архівного матеріалу (протоколи патологоанатомічного дослідження померлих новонароджених від впливу гострої перинатальної гіпоксії та народжених від матерів, чия вагітність мала перебіг на тлі інфекційної патології).

Розділ 4 – «Морфофункціональні особливості аорти і легеневої артерії у новонароджених від інфікованих матерів та новонароджених, що перенесли гостру постнатальну гіпоксію (клініко-морфологічне дослідження)» – викладено у двох підрозділах. Описані основні загальногістологічні, морфометричні та імуногістохімічні характеристики легеневої артерії та аорти новонароджених дітей при гострій перинатальній гіпоксії та материнській інфекції.

Розділ 5 – «Морфофункціональні особливості аорти і легеневої артерії плодів та новонароджених щурів від інфікованих матерів та таких, що перенесли гостру постнатальну гіпоксію (експериментальне дослідження)» – викладено у чотирьох підрозділах, в яких надано основні патоморфологічні зміни морфофункціонального стану аорти і легеневої артерії плодів та новонароджених щуренят при гострій постнатальній гіпоксії та материнській інфекції, спричиненої *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*. Визначені зміни ретельно вивчені та проаналізовані.

Результати кожного розділу власних досліджень містять наукову новизну та мають практичне значення для лікарів-патологоанатомів.

В кінці підрозділів сформульовані висновки з коротким викладом наведених в ньому результатів. Дисертаційна робота написана грамотно, науковим стилем викладення матеріалу дослідження, положень, висновків і

практичних рекомендацій. Робота ілюстрована мікрофотографіями і таблицями, що підтверджують достовірність отриманих результатів.

У 6 розділі – «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» – дисертантом проведений поглиблений аналіз власних досліджень, їх обговорення та порівняння з результатами літературних джерел, що віддзеркалює новизну та практичну значущість дослідження. Аналізуючи та узагальнюючи результати власних досліджень дисертант проілюстрував їх таблицями та діаграмами.

Висновки дисертаційної роботи та **практичні рекомендації** закономірно випливають із результатів роботи, є обґрунтованими та відповідають меті та завданням дослідження, відображають новизну і науково-практичну значимість результатів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Принципових зауважень щодо змісту, оформлення та стилю дисертаційної роботи та автореферату немає. Поряд з цим є окремі зауваження та побажання, а саме:

- зустрічалися деякі термінологічні неточності, граматичні та стилістичні помилки;
- в розділі «Огляд літератури» подекуди не вистачає посилань на літературні джерела (пункт 1.1), в пункті 1.2 хотілося б бачити більш детальний опис саме морфологічних змін в органах плодів і новонароджених від матерів з інфекційною патологією;
- у деяких мікрофотографіях немає стрілок, невірно вказано збільшення;
- практичні рекомендації повинні бути більш конкретними, з визначеними морфологічними критеріями, які можуть бути використані лікарями-

патологоанатомами при секційному дослідженні легеневої артерії та аорти новонароджених від матерів з інфекційною патологією.

Наведені зауваження не впливають на науковий рівень дисертаційної роботи та не зменшують її теоретичне та практичне значення. У порядку дискусії хотілось би почути відповіді на наступні питання:

1. Поясніть, будь ласка, чим було обумовлено вибір саме референс-штамів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae* для експериментального моделювання пролонгованого інфекційно-запального процесу?

2. Яке на Ваш погляд походження клітин-продуцентів ФНП- α та ІЛ-6 в аорті та легеневій артерії нащадків при материнсько-плодовій інфекції?

3. Вами зазначено, що розрахунок відносних об'ємів волокон, показав переважання колагенових волокон в стінках судин новонароджених дітей від інфікованих матерів, в той же час в експериментальних групах спостерігалась протилежна картина. Чим Ви можете пояснити даний факт?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи Зверевої І.С. мають велике практичне значення і можуть використовуватися в практичній роботі лікарями-патологоанатомами, акушерами-гінекологами, неонатологами та викладачами медичних закладів вищої освіти та післядипломної освіти при викладанні патоморфології. Заслужують на впровадження в патологоанатомічних бюро, патологоанатомічних відділеннях запропанований автором діагностичний алгоритм дослідження легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених від матерів з інфекційною патологією. Вказані в дисертації морфофункціональні зміни в судинах можуть бути використані педіатрами для визначення дітей з

підвищеним ризиком судинної патології з подальшим спостереженням та своєчасним лікуванням.

Отримані результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри клінічної патології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії, кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Одеського національного медичного університету, кафедри патологічної анатомії і судової медицини Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» а також у практичну роботу патологоанатомічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради, відділення загальної патології КЗ «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро».

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Зверєвої Ірини Сергіївни за темою «Вплив материнсько–плодової інфекції на морфофункціональний стан легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених», на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, є завершеною самостійною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне наукове та практичне завдання щодо виявлення критеріїв впливу материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених, які мають суттєве значення для патологічної анатомії.

За актуальністю, новизною отриманих результатів дослідження, їх практичним значенням, об'ємом досліджень, обґрунтованістю наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, рівнем методичного вирішення поставлених завдань дисертаційна робота Зверєвої Ірини Сергіївни за темою «Вплив материнсько–плодової інфекції на морфофункціональний стан легеневої артерії та аорти плодів та новонароджених», повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України від 19.08.2015 №656, 30.12.2015 №1159, від 27.07.2016 №567) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а сам здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Завідувачка кафедри патологічної анатомії
Харківської медичної академії післядипломної освіти
МОЗ України
доктор медичних наук, професорка



І.І. Яковцова