

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри патологічної анатомії
Буковинського державного медичного університету,
доктора медичних наук, професора Давиденка Ігоря Святославовича
на дисертаційну роботу
Талапової Поліни Сергіївни

«ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКО-ПЛОДОВОЇ ІНФЕКЦІЇ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НАЩАДКІВ»

яка подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.060, що утворена
наказом МОН України №1446 від 28.12.2021 року для розгляду та проведення
разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»,
спеціалізація «Патологічна анатомія»

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Станом на сьогодні, материнсько-плодова інфекція зумовлює високу частоту ускладнень під час вагітності та складає майже половину всіх випадків у структурі перинатальної смертності. Паралельно реєструється тенденція до почастишення випадків розвитку бактеріальних внутрішньоутробних інфекцій із субклінічним перебігом, чинниками яких виступають представники мікробіому людини.

Разом з тим в педіатричній патологоанатомічній практиці, особливо у випадках раптової смерті плода або новонародженого, нині існують певні труднощі у виявленні інапаратних материнсько-плодових інфекцій під час автопсії через недостатню вивченість їхнього пато- і морфогенезу в організмі плода, а також брак доказових методів патологоанатомічної діагностики цієї групи захворювань у нащадків.

Наразі відомо, що у новонароджених, які розвивалися за умов

бактеріальних материнсько-плодових інфекцій, протягом всього неонатального періоду зберігаються і посилюються ендотеліальна, нейроендокринна та імунологічна дисфункції. Вже досліджено вплив таких інфекцій, що спричинені *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*, на морфофункціональні стани аорти та легеневої артерії, гепатобіліарної, адреналової та сечовидільної систем. Проте щитоподібна залоза, яка є диригентом онтогенезу в перинатальному періоді, досі залишається не вивченою.

На підставі вищезазначеного, тема дисертаційного дослідження Талапової Поліни Сергіївни, метою якого було удосконалення морфологічної діагностики бактеріальної материнсько-плодової інфекції із субклінічним перебігом шляхом визначення впливу експериментального інфекційно-запального процесу в системі мати – плацента – плід, який спричинений окремо *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*, на морфофункціональний стан щитоподібної залози нащадків, є актуальною.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету на тему: «Патологічна анатомія плода та новонародженого при материнсько-плодовій інфекції» (Державний реєстраційний номер 0120U102023; 2020-2024 рр.). Талапова П.С. є безпосереднім виконавцем її фрагменту.

Тема дисертації затверджена проблемною комісією «Патологічна анатомія» МОЗ і АМН України (протокол № 10 від «19» жовтня 2017 р.) та Вченою радою Харківського національного медичного університету (протокол № 10 від 19.10.2017 р.).

3. *Наукова новизна одержаних результатів*

Дисертаційна робота Талапової П.С. вирізняється комплексним експериментально-патоморфологічним підходом із застосуванням цифрових засобів обробки даних. Проведені авторкою дослідження включають експеримент з моделювання 3-х бактеріальних внутрішньоутробних інфекцій та, окремо, хронічної внутрішньоутробної гіпоксії у нащадків щурів (плодів та новонароджених) з наступним патоморфологічним дослідження щитоподібних залоз, які розвивалися за цих патологічних станів, та порівнянням результатів між собою та з фізіологічною нормою. Вперше збір морфофункціональних параметрів щитоподібної залози нащадків виконувався у програмі для обробки біологічних зображень ImageJ, а статистична обробка даних виконувалась у програмному середовищі для статистичних обчислень RStudio мовою R.

Здобувачкою вперше визначено морфологічні субстрати, що формуються за умов материнсько-плодових інфекцій, спричинених окремо *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*, та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, також нею встановлено динаміку змін у віковому проміжку «плід-новонароджений».

Важливим елементом новизни роботи є те, що на експериментальному матеріалі вперше доведено шкідливий вплив бактеріальної материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитоподібної залози нащадків і розроблено доказовий спосіб морфологічної діагностики цієї патології. Встановлено, що виявлені у щитоподібних залозах нащадків зміни свідчать про надмірне напруження адаптивно-компенсаторного резерву у плодів із подальшим виснаженням його у новонароджених шляхом прямого та/або опосередкованого пошкодження клітинного компонента вродженої імунної системи органу.

Результати, які отримані дисертанткою, є пріоритетними та новими. Вони вказують на те, що бактеріальна материнсько-плодова інфекція, попри прямий негативний вплив на здоров'я нащадків, має важливе соціальне

значення, оскільки є однією з причин розвитку тиреоїдної патології в дитячому і дорослому віці.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Отримані дані, що є теоретично обґрунтованими, допомагають у розв'язанні актуальної наукової задачі щодо удосконалення морфологічної діагностики бактеріальної материнсько-плодової інфекції із субклінічним перебігом через визначення морфофункціонального стану щитоподібної залози плодів та новонароджених шурів.

Результати дисертаційного дослідження поглиблюють та розширюють знання про пато- і морфогенез бактеріальних внутрішньоутробних інфекцій у нащадків. Показана практична цінність застосування сучасних методів обробки гістопатологічних зображень та масивів даних у цифровому середовищі.

Практичне значення обґрунтоване тим, що Талаповою П.С. на основі результатів наукового дослідження розроблено спосіб морфологічної діагностики впливу бактеріальної материнсько-плодової інфекції із субклінічним перебігом на морфофункціональний стан щитоподібної залози нащадків і впроваджено його в роботу Комунального некомерційного підприємства «Одеське обласне патологоанатомічне бюро» «Одеської обласної ради» та у навчальний процес кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

5. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Обґрунтованість та вірогідність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, обумовлені глибинним вивченням здобувачкою сучасних літературних джерел, правильно обраними науково-методичними підходами до вирішення завдань і досягнення поставленої мети, достатнім обсягом дослідного матеріалу, релевантним

використанням морфологічних методів та цифрового середовища, належною статистичною обробкою кількісних величин.

Фактичний дослідний матеріал проілюстрований 44-ма оригінальними мікрофотографіями та 21-ю таблицею, які цілковито відбивають обсяг проведених досліджень і дозволяють оцінити весь спектр виявлених змін.

Об'єм матеріалу є достатнім для отримання репрезентативних даних, що дає підстави стверджувати про статистичну значущість отриманих результатів та обґрунтованість наукових положень і висновків дисертаційної роботи.

Праця містить всі необхідні розділи, виконана на сучасному науково-методичному рівні.

В роботі, що була виконана в Харківському національному медичному університеті на матеріально-технічній базі кафедри патологічної анатомії, в експериментальній біологічній клініці та центральній науково-дослідній лабораторії, представлено результати контрольованого експериментально-патоморфологічного дослідження з блоковою рандомізацією за участю лабораторних тварин, а саме – статевозрілих щурів породи Wistar Albino Glaxo та їхніх нащадків: плодів та новонароджених. В роботі були визначені критерії включення тварин до експерименту та їхнього виключення, належним чином сформовані експериментальні групи, чітко встановлені фази та кінцеві точки експерименту, детально описана хронологія експерименту. Утримання та догляд лабораторних тварин, маніпуляції, евтаназія та утилізація біологічних матеріалів під час дослідження виконувалася відповідно до Директиви Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу від 22 вересня 2010 року «про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» та стандартів Good Laboratory Practice.

Методи, що використовувалися у дослідженні, є сертифікованими до використання на території України. Результати були отримані на технічному обладнанні, яке пройшло перевірку представником державного метрологічного контролю. Поставлені завдання дослідження вирішені.

Висновки обґрунтовані і логічно витікають з отриманих результатів.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дослідження опубліковано дев'ять наукових праць, серед яких три статті – у фахових наукових виданнях, дві з яких включені до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science Cor Collection, одна стаття – в іноземному журналі (США), та п'ять тез доповідей у матеріалах конгресів та конференцій. За своїми назвами та змістом усі наукові праці здобувачки відбивають основний зміст дисертації.

Матеріали дослідження в якості як усних, так і стендових доповідей були представлені, обговорені та схвалені на наступних заходах: Міжнародній науковій міждисциплінарній конференції «*ISIC-2019*», ІХ З'їзді ендокринологів України, Фестивалі молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття», Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментально-клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання), XVII Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та спеціалістів «Актуальні питання сучасної медицини», присвяченій 215-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, ORPHEUS Conference, Міжнародній науково-практичній онлайн-конференції «Наукові дослідження патологоанатомів України: досягнення та перспективи розвитку», Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», Науково-практичній онлайн конференції «Патоморфологія ХХІ: виклики та тренди».

7. Оцінка структури, змісту й обсягу роботи, її завершеність та рекомендації

Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог, викладена українською мовою на 189 сторінках основного тексту при загальному обсязі у 212 сторінок та містить усі необхідні розділи: анотації українською та

англійською мовами, перелік публікацій, вступ, 5 розділів (огляд літератури, опис об'єктів і методів досліджень, два розділи результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 15-ти додатків. Робота ілюстрована 21-ю таблицею та 76-ма рисунками, які дають можливість легко сприймати матеріал.

У *вступі* дисертантка переконливо висвітлює актуальність теми, зв'язок із науковими планами та темами, мету та задачі дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, особистий внесок, апробацію результатів дисертації, загальну характеристику роботи.

У *першому розділі*, що представлений детальним оглядом літератури авторка аналізує стан проблеми, посилаючись на конкретні джерела, які підтверджують вагомість обраної теми дослідження, визначають проблемні питання та окреслюють основні напрями їхнього подальшого вирішення. На основі глибоко аналізу вітчизняної та іноземної літератури дисертантка визначає проблемні ланки етіології, патогенезу, клінічної та патоморфологічної діагностики материнсько-плодових інфекцій, що формують базис для основного напрямку дослідження дисертаційної роботи. Розділ викладений на 33-х сторінках, містить 4 підрозділи, ілюстрований 6-ма рисунками та включає посилання на доказові наукові джерела вітчизняних та іноземних авторів. Більшість праць, що описують прикладні дослідження, були опубліковані впродовж останніх 5 років, а ті, що містять фундаментальні знання – впродовж останніх 10. Виявлені дисертанткою під час аналізу суперечності та закономірності доступних знань дали змогу обґрунтувати нагальність удосконалення морфологічної діагностики впливу материнсько-плодових інфекцій на щитоподібну залозу нащадків.

У *другому розділі* авторкою подається необхідна інформація про об'єкти та методи дослідження. Експериментальний матеріал представлений 88 зразками щитовидних залоз нащадків, який належним чином розподілено на 10 груп відповідно до завдань дослідження. Відповідно до завдань

дисертаційної роботи використано низку сучасних методів, в тому числі молекулярних, за допомогою яких виконувалося патоморфологічне дослідження та аналіз експериментального матеріалу. Використані в роботі методи дозволяють у повному обсязі розв'язати поставлені завдання. Завершує розділ опис статистичного дослідження отриманих даних, написаного мовою R у програмному середовищі RStudio. Розділ представлений 7-ма підрозділами та викладений на 23-х сторінках, ілюстрований 6-ма таблицями та 3-ма рисунками.

У третьому розділі наведені результати власних досліджень здобувачки, які демонструють морфофункціональні особливості щитоподібної залози нащадків, що розвивалися в умовах фізіологічної вагітності, субклінічних материнсько-плодових інфекцій, що спричинені E.coli, S.aureus та K.pneumoniae, а також хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Порівняні між собою морфофункціональні стани плодів і новонароджених у межах кожного стану. Розділ викладений на 33-х сторінках, ілюстрований 10-ма таблицями та 44-ма рисунками.

Четвертий розділ також присвячений результатам власних досліджень, складається з 2-х підрозділів та описує методологію способу діагностики впливу субклінічних бактеріальних материнсько-плодових інфекцій та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на морфофункціональний стан щитоподібної залози нащадків. Розділ викладений на 15-х сторінках, ілюстрований 3-ма таблицями та 10-ма рисунками.

Результати роботи в розділах власних досліджень викладені в логічному зв'язку, є переконливими, містять достатню кількість ілюстративного матеріалу. Наприкінці кожного з розділів, що відбивають результати власних досліджень, присутні проміжні висновки та наведено перелік публікацій здобувачки, у яких знайшли відбиття результати дисертаційної роботи відповідно до кожного розділу.

П'ятий розділ, що представлений аналізом та узагальненням результатів дослідження, інтерпретує отримані дані та резюмує всю дисертацію із

врахуванням позицій найсучаснішої світової літератури. Дисертанткою виділено комплекс морфологічних критеріїв діагностики субклінічної бактеріальної материнсько-плодової інфекції. Узагальнення є науково обґрунтованим, логічно виваженим та переконливим. Розділ викладено відповідно до послідовності завдань роботи й окремих розділів дослідження на 18 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрований 3-ма таблицями та 13-ма рисунками.

Дисертаційна робота завершується *висновками*, яких – 6: вони обґрунтовані, повністю відповідають меті та завданням дослідження, відбивають основні положення роботи, логічно витікають з аналізу та узагальнення, достатньою мірою містять якісні та кількісні показники результатів з рекомендаціями щодо їхнього використання.

Оформлення списку використаних джерел відповідає вимогам МОН України, які пред'являються до дисертаційних робіт. Перелік поданий у стилі Ванкувер, містить 316 посилань, у тому числі 252 на англomовні джерела, не містить публікації авторів з країн-агресорів. Електронна версія роботи має докладну навігацію за текстом рукопису, що спрощує переміщення між розділами, підрозділами, пунктами, підпунктами, рисунками та таблицями.

Додатки включають копії актів впровадження, відомості про апробацію результатів дисертації, перелік опублікованих праць за темою дисертації, приклади первинної документації.

8. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Структура та зміст дисертації відповідає вимогам МОН України. Дисертаційний матеріал викладено послідовно та логічно, з адекватною інтерпретацією отриманих результатів. Основні положення відповідають принципам доказової медицини. Усі положення, висновки, рекомендації витікають з результатів дослідження.

Принципових недоліків щодо обґрунтування основних положень

дисертаційного дослідження немає, серед зауважень можна виділити: деякі повторювання в тексті, поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки. Разом з тим, загальне враження від дисертації Талапової П.С. позитивне, а зауваження мають рекомендаційний характер.

Під час рецензування роботи до здобувачки виникли питання дискусійного характеру:

1. Які переваги та недоліки розробленого вами способу морфологічної діагностики впливу материнсько-плодових інфекцій на щитоподібну залозу плода?
2. Серед зареєстрованих морфофункціональних змін, які розвиваються у щитоподібній залозі нащадків при бактеріальній материнсько-плодовій інфекції, які з них ви вважаєте найбільш значущими?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Аналіз результатів дисертаційного дослідження дає підставу рекомендувати для практичного використання розроблений авторкою спосіб морфологічної діагностики з використанням цифрового середовища, адже він дозволяє діагностувати вплив бактеріальних материнсько-плодових інфекцій на щитоподібну залозу нащадків.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота *Талапової Поліни Сергіївни* «Вплив материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків», яка виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професорки Сорокіної Ірини Вікторівни, є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що розв'язують конкретне завдання патологічної анатомії, – удосконалення

морфологічної діагностики бактеріальної материнсько-плодової інфекції із субклінічним перебігом через визначення морфофункціонального стану щитоподібної залози плодів та новонароджених. За своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведеного дослідження, науковою новизною й обґрунтованістю результатів, глибиною аналізу, доказовістю висновків, наявністю практичних рекомендацій представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167, та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40. Відтак Талалова Поліна Сергіївна заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри патологічної анатомії
Буковинського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор



I.S. Давиденко

Підпис <i>Давиденко І.С.</i>
засвідчую:
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету



Григорівська Світлана