

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України, доктора медичних наук, професора Шерстюка Сергія Олексійовича на дисертаційну роботу
Талапової Поліни Сергіївни

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

подану 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

Внутрішньоутробна інфекція, безсумнівно, є однією з основних причин розвитку ускладнень вагітності та загибелі нащадків у перинатальний період. При цьому за останні роки кардинально змінилася етіологічна структура материнсько-плодових інфекцій, у якій, на разі, реєструється почастищення випадків інфікування, пов'язаних з представниками мікробіому та умовно-патогенної мікрофлори людини, як-от *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*, генетична гетерогенність яких дозволяє їм проявляти незвичну або несподівану модель стійкості до антибіотикотерапії.

Також, при всьому різноманітті наявних діагностичних заходів у педіатричній патологоанатомічній практиці та розумінні змін, що розвиваються в артеріях великого калібру, у печінці, надниркових залозах і сечовидільній системі та характеризуються порушеннями гемодинаміки,

дистрофією, десквамацією та атрофією епітелію, активацією процесів проліферації та апоптозу, епітеліально-мезенхімальною трансформацією, інтенсифікацією колагеногенезу разом з порушенням місцевого імунітету, *дотепер бракує доказових знань* щодо виявлення механістичних аспектів впливу бактеріальної материнсько-плодової інфекції з субклінічним перебігом на щитовидну залозу нащадків, що загинули через синдром раптової смерті, під час автопсій.

Відтак, на підставі вищезазначеного, тема дисертаційного дослідження Талупової Поліни Сергіївни, на меті якого було удосконалення морфологічної діагностики субклінічної бактеріальної материнсько-плодової інфекції через визначення її впливу на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків, є актуальною.

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

Дисертація є фрагментом комплексної 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.).

3. *Наукова новизна одержаних результатів*

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше на експериментальному матеріалі, а саме – на щитовидних залозах плодів та новонароджених шурів, які розвивалися за умов субклінічних бактеріальних материнсько-плодових інфекцій, що спричинені окремо *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*, та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, в результаті комплексного патоморфологічного дослідження зареєстровані морфофункціональні зміни, що виникають у компонентах органа на тлі вищезазначених станів. Встановлені й порівняні характер, ступінь виразності та динаміка цих змін в залежності від гестаційного віку та фактора впливу із застосуванням засобів цифрового

середовища.

Дисертанткою уперше сформульовано концепцію про вплив бактеріальної материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків, згідно з якою насамперед відбувається вивільнення патоген-асоційованих молекулярних патернів в організмі матері, що потрапляють до плацентарного кровотоку й організму плода, активують місцевий імунітет та TLR-опосередкований сигнальний шлях, через який реалізовується вроджена імунна відповідь та змінюється місцевий цитокіновий профіль щитовидної залози унаслідок вивільнення медіаторів запалення. Затим відбувається активація каскадів апоптозу та некроптозу шляхом взаємодії з білками домену смерті та каспазами, пошкоджується клітинний складник органа, що спричиняє дисфункцію залози на молекулярному рівні. Морфологічно це відбивається тим, що у плодів посилюється проліферація тироцитів та визрівання строми, також підвищується синтетична активність тироцитів. Разом з тим, у новонароджених синтетична активність тиреоїдного епітелію пригнічується, але продовжують посилюватися проліферація епітелію та визрівання строми, реєструються молекулярні ознаки клітинного пошкодження. Комплексно це виснажує місцевий вроджений імунітет, а разом з тим – і адаптивно-компенсаторний резерв щитовидної залози, формуючи підґрунтя для розвитку тиреоїдної патології у дітей в майбутньому.

Уперше розроблено доказовий спосіб комплексної морфологічної діагностики впливу материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків щурів (плодів та новонароджених) *in vivo* з використанням цифрової морфометрії, імунофлуоресцентного аналізу, програми для аналітичної роботи з зображеннями ImageJ і програмного середовища для статистичних обчислень RStudio; Вперше визначені головні морфофункціональні параметри щитовидної залози для кожної вікової групи, що досліджувалася: для плодів – це площа та діаметр фолікула, висота та

площа тироцита, площі ядра та цитоплазми, ядерно-цитоплазматичне відношення, показники оптичної щільності та площі флуоресценції тироксину і колагену I типу; для новонароджених – це площа та діаметр фолікула, висота та площа тироцита, показники оптичної щільності та площі флуоресценції колагенів I та III типів, інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини.

Таким чином, результати, отримані дисертанткою, є пріоритетними та новими.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Результати дослідження Талапової П.С. сприяють розв'язанню актуального наукового завдання у патологічній анатомії щодо удосконалення морфологічної діагностики субклінічної бактеріальної материнсько-плодової інфекції через визначення її впливу на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків. Показана практична цінність застосування новітніх методів обробки гістологічних зображень та масивів даних у цифровому середовищі.

Важливо також те, що дисертанткою розроблено і впроваджено спосіб морфологічної діагностики впливу бактеріальної материнсько-плодової інфекції із субклінічним перебігом на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків в роботу Комунального некомерційного підприємства «Одеське обласне патологоанатомічне бюро» «Одеської обласної ради» та у навчальний процес кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані вичерпним науковим пошуком, детальним аналізом літератури, методологічно правильною побудовою, застосуванням сучасних методів дослідження, коректним статистичним аналізом отриманих результатів та

доцільним застосуванням цифрового середовища. Робота містить усі необхідні розділи, виконана на сучасному науково-методичному рівні.

Обсяг матеріалу достатній для отримання репрезентативних даних, що дає підстави стверджувати про статистичну значущість результатів. Дисертанткою отримано 88 щитовидних залоз нащадків щурів (43 – від плодів, 44 – від новонароджених), виготовлено 271 гістологічний зразок, зроблено 1013 електронних фотографій препаратів та виконано 12000 морфометричних замірів, сформовано 10 дослідних груп відповідно до фактора впливу та віку нащадку. У дисертації наявний дослідний матеріал проілюстрований 44-ма оригінальними мікрофотографіями та 21-ю таблицею, які достатньою мірою відбивають обсяг виконаного дослідження і дозволяють оцінити весь спектр виявлених змін.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася відповідно до сучасних вимог із використанням методів описової статистики, однофакторного дисперсійного аналізу, апостеріорних порівнянь за методом Бонферроні та тесту Т'юкі Honest Significant Difference для контролю групової ймовірності помилки.

Використані методи є сертифікованими до використання на території України. Результати отримані на технічному обладнанні, що було перевірене представником державного метрологічного контролю. Поставлені завдання дослідження вирішені. Висновки обґрунтовані і логічно витікають з отриманих результатів. Практичні рекомендації релевантні для застосування у практичній медицині, що підтверджується актами впровадження результатів дослідження у клінічну практику та навчальний процес.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: 1 з яких – у виданні США, 2 – у журналах, що входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 1 – у науковому фаховому виданні України. Також

опубліковано 5 тез доповідей у матеріалах конгресів та конференцій. Оpubліковані роботи за своїми назвами та змістом відбивають основний зміст дисертації.

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

Дисертаційна робота оформлена відповідно до чинних вимог, викладена українською мовою на 189-ти сторінках комп'ютерного тексту та містить усі необхідні розділи: анотації українською та англійською мовами, перелік публікацій, вступ, 5 розділів, а саме – огляд літератури, опис об'єктів і методів досліджень, 2 розділи результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел та додатки, яких 15. Робота ілюстрована 21-ю таблицею та 76-ма рисунками, які спрощують сприйняття матеріалу.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обгрунтовані та сформульовані мета і завдання, визначена їхня практична спрямованість. Назва дисертації відповідає змісту. Мета і завдання конкретні, аргументовані.

У вступі подані актуальність теми, зв'язок із науковими планами та темами, мета та задачі дослідження, наукова новизна, практичне значення роботи, особистий внесок дисертантки, апробація результатів дисертації.

Перший розділ висвітлює аналіз сучасних літературних джерел щодо стану проблеми материнсько-плодових інфекцій, згідно з яким визначено, що відомо, що гіпотетично і що не вивчено в контексті внутрішньоутробних інфекцій та їхнього впливу на організм плода та новонародженого, чим підтверджено нагальність удосконалення морфологічної діагностики впливу материнсько-плодових інфекцій на щитовидну залозу нащадків. Засвідчено доцільність проведення експериментального дослідження з використанням щурячої моделі та відтворення хронічної внутрішньоутробної інфекції для позитивного контролю. Розділ викладений на 33-х сторінках, містить 4

підрозділи, ілюстрований 6-ма рисунками.

Другий розділ репрезентує об'єкти та методи дослідження. Експериментальний матеріал, що представлений 88 зразками щитовидних залоз нащадків, був належним чином згідно з завданнями дослідження розподілений на 10 груп, відповідно до яких було застосовано сучасні патоморфологічні та статистичні методи дослідження. Використані в роботі методи дозволяють у повному обсязі розв'язати поставлені завдання. Розділ має 7 підрозділів та викладений на 23-х сторінках, ілюстрований 6-ма таблицями та 3-ма рисунками.

Третій розділ демонструє результати власних досліджень Талапової П.С., а саме – виявлені і зіставлені морфофункціональні особливості щитовидних залоз нащадків, що розвивалися в умовах фізіологічної вагітності, материнсько-плодових інфекцій, що спричинені *E. coli*, *S. aureus* та *K. pneumoniae*, а також хронічної внутрішньоутробної гіпоксії у віковому проміжку «плід – новонароджений». Розділ викладений на 33-х сторінках, ілюстрований 10-ма таблицями та 44-ма рисунками.

У **четвертому розділі**, що складається з 2-х підрозділів, на 15-х сторінках також викладені результати власних досліджень у вигляді аналізу впливу материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків та його диференційної статистично-морфологічної діагностики на основі даних, що були наведені у третьому розділі. Матеріал проілюстровано 3-ма таблицями та 10-ма рисунками.

Результати дисертації у 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 Талапової П.С., що висвітлюють результати відповідно до кожного розділу.

П'ятий розділ присвячено аналізу та узагальнення всіх результатів

дослідження, у якому здобувачка, посилаючись на сучасні авторитетні джерела, дає пояснення отриманим результатам та підсумовує основну ідею дисертації, що дозволяє поєднати окремі результати в єдине ціле. Також Талапова П.С. визначає комплекс морфологічних критеріїв діагностики впливу субклінічної бактеріальної материнсько-плодової інфекції на щитовидну залозу нащадків.

Узагальнення є науково обґрунтованим, продуманим, структурно впорядкованим та аргументованим. Розділ містить 18 сторінок, ілюстрований 3-ма таблицями та 13-ма рисунками.

Далі, логічно витікаючи з результатів дослідження, аналізу та узагальнення, дисертанткою сформульовані **висновки** у кількості 6-ти пунктів, які є обґрунтованими і цілком відповідають меті та завданням дослідження, висвітлюючи основні положення роботи.

Оформлення списку використаних джерел відповідає вимогам МОН України, які пред'являються до дисертаційних робіт. Перелік, поданий у стилі Ванкувер, містить 316 посилань, з них 252 – англомовні джерела. Давність більшості цитованих наукових джерел, що стосуються прикладних досліджень, не перевищує 5 років, а давність тих, що містять фундаментальні знання, не перевищує 10 років.

Наприкінці роботи є **додатки**, що включають акти впровадження, відомості про апробацію результатів дисертації, перелік опублікованих праць, 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. Сформульовані наукові положення є доказовими.

З точки зору обґрунтування основних положень дисертаційного дослідження принципів недоліків немає, проте серед зауважень можу

відмітити орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки в невеликій кількості у тексті. Але загальне враження від дисертаційної роботи Талапової П.С. позитивне, а зауваження не є принциповими.

Проте, в процесі рецензування роботи у мене виникли декілька запитань, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Які ви вбачаєте перспективи удосконалення вашого способу морфологічної діагностики?

2. Як ви вважаєте, які ланки патогенезу впливу бактеріальної материнсько-плодової інфекції на щитовидну залозу нащадків є цільовими для профілактики та лікування його негативних наслідків ?

9. *Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці*

Результати дисертаційного дослідження мають високий рівень обґрунтованості та доказовості, а з тим – і підставу для практичного використання. Крім того, дисертанткою розроблено спосіб морфологічної діагностики бактеріальної материнсько-плодової інфекції на щитовидну залозу нащадків, який вже впроваджено в практичну діяльність, та доповнено наявні знання про патологічну анатомію плода та новонародженого при материнсько-плодовій інфекції.

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

Дисертація Талапової Поліни Сергіївни на тему «Вплив материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків», що виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професорки Сорокіної Ірини Вікторівни, є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримано принципово нові результати, що розв'язують конкретне завдання патологічної анатомії, а саме – удосконалення морфологічної діагностики бактеріальної материнсько-плодової інфекції із субклінічним перебігом через визначення впливу цієї патології на

морфофункціональний стан щитовидної залози потомства. Щодо своєї актуальності, методичного рівня, обсягу виконаного дослідження, наукової новизни, обґрунтованості результатів, глибини аналізу, логічності висновків та доцільності практичних рекомендацій, дисертаційна робота, яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167, і вимогам до оформлення дисертації, які затверджені наказом МОН України від 12.01.2017 №40. Таким чином, Талалова Поліна Сергіївна повною мірою заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри нормальної анатомії
та фізіології людини Харківського
національного університету
імені В.Н. Каразіна МОН України,
доктор медичних наук,
професор



Сергій ШЕРСТЮК