

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор
Капустник В. А.
« 19 » лист. 2021 р.



Витяг

з протоколу № 3

засідання фахового семінару кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету (ХНМУ) щодо проведення попередньої експертизи з оцінки наукової новизни, теоретичного та практичного значення результатів дисертаційної роботи аспірантки кафедри патологічної анатомії ХНМУ Таланової Поліни Сергіївни на тему: «Вплив материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна анатомія»

17 листопада 2021 р.

м. Харків

Голова фахового семінару: д.мед.н., професорка Павлова О.О., професорка кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна ХНМУ МОЗ України.

Присутні: науковий керівник, д.мед.н., професорка Сорокіна І.В., в.о. завідувача кафедри патологічної анатомії ХНМУ МОЗ України; д.мед.н, доцент Мирошниченко М.С., завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна ХНМУ МОЗ України; д.мед.н, професорка Лазуренко В.В., завідувачка кафедри акушерства та

гінекології №2 ХНМУ МОЗ України; д.мед.н., професор Степаненко О.Ю., завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології ХНМУ МОЗ України; д.мед.н., професор Вовк О.Ю., завідувач кафедри анатомії людини ХНМУ МОЗ України; д.мед.н., професор Ольховський В.О., професор кафедри судової медицини, медичного правознавства ім. М.С. Бокаріуса ХНМУ МОЗ України; д.мед.н., професор Дуденко В.Г., завідувач кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії ХНМУ МОЗ України; д.мед.н., професорка Губіна-Вакулик Г.І., професор кафедри патологічної анатомії ХНМУ МОЗ України та ін.

Порядок денний: апробація дисертаційної роботи очної аспірантки кафедри патологічної анатомії ХНМУ Талапової П.С. на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна анатомія», на тему: «Вплив материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків».

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради ХНМУ протокол № 10 від 19.10.2017 року.

Науковий керівник: д.мед.н., професорка Сорокіна Ірина Вікторівна, в.о. завідувача кафедри патологічної анатомії ХНМУ МОЗ України.

Термін виконання: 2017-2021 рр.

Рецензенти:

1. Д.мед.н., професорка Лазуренко В.В., завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 ХНМУ МОЗ України;

2. Д.мед.н., доцент Мирошніченко М.С., завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна ХНМУ МОЗ України;

Із запитаннями до дисертантки звернулися та в обговоренні результатів роботи виступили: д.мед.н., професор Степаненко О.Ю., завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології ХНМУ МОЗ України; д.мед.н., професор Дуденко В.Г., завідувач кафедри клінічної анатомії та

оперативної хірургії ХНМУ МОЗ України; д.мед.н., професор Вовк О.Ю., завідувач кафедри анатомії людини ХНМУ МОЗ України; д.мед.н., професор Ольховський В.О., професор кафедри судової медицини, медичного правознавства ім. М.С. Бокаріуса ХНМУ МОЗ України; д.мед.н., проф. Губіна-Вакулик Г.І., професорка кафедри патологічної анатомії ХНМУ МОЗ України.

На підставі доповіді здобувачки, питань та наданих відповідей, на засіданні фахового семінару було ухвалено такий висновок:

Актуальність дисертаційного дослідження та його зв'язок з науковими планами Харківського національного медичного університету

Материнсько-плодова інфекція (МПІ) посідає провідне місце в структурі сучасної перинатальної патології та являє собою проблему, яка турбує медичну спільноту вже не одне десятиріччя. Це підтверджується кількістю тематичних наукових джерел, що продовжує збільшуватися.

Згідно з останніми епідеміологічними даними, в Україні внутрішньоутробні інфекції становлять від 11 до 45% у структурі перинатальної смертності. При цьому обчислений за критеріями ВООЗ рівень перинатальної смертності в Україні знизився у 3,1 раза – з 27,1 на 1000 народжених живими та мертвими у 2000 р. до 8,64 у 2019 р., проте ще перевищує аналогічний показник у середньому по країнах Євросоюзу та Європейського регіону. Останнім часом значна увага приділяється вивченню морфофункціонального стану органів та систем нащадків, які розвивалися в умовах материнсько-плодової інфекції, яку розглядають як незалежний фактор ризику для розвитку автоімунної патології та неопластичних уражень у дітей у майбутньому. Це пов'язано із прямим та/або опосередкованим впливом МПІ на місцевий вроджений імунітет, який забезпечується нормальним функціонуванням клітинного компонента, шляхом його пошкодження.

Загальноприйнятим та найбільш точним методом діагностики МПІ сьогодні вважаються мікробіологічна культура навколоплідних вод,

полімеразна ланцюгова реакція та/або гістологічно підтверджений хоріоамніоніт. Однак за допомогою таких методів не завжди можливо підтвердити розвиток МПІ у плодів, які раптово загинули, адже чимало бактеріальних інфекцій у вагітних мають субклінічний або безсимптомний перебіг.

Відтак, на сьогодні бракує універсального морфологічного методу верифікації розвитку МПІ з субклінічним або асимптоматичним перебігом в організмі плода та новонародженого, що дозволив би діагностувати таку патологію під час автопсії.

Окрім того, визначення ключових морфофункціональних параметрів надає змогу одержати повне уявлення про стан органів та систем нащадків з МПІ та розробити патогенетично обґрунтовані діагностично-профілактичні заходи, спрямовані на зниження рівня захворюваності бактеріальними інфекціями серед вагітних.

Публікації останніх років свідчать про те, що структура перинатальної інфекційної патології зазнала значних змін на користь бактеріальних ВУІ, що спричинені представниками людської мікробіоти – спільноти коменсальних, симбіотичних та патогенних мікроорганізмів. З одного боку, це зумовлено збільшенням тривалості життя, і, як наслідок, збільшенням кількості першовагітних середнього віку, а також вдосконаленням профілактично-діагностичних заходів в акушерстві та гінекології. Оскільки відомо, що саме мікробіом зумовлює імунологічний, гормональний та метаболічний гомеостаз організму господаря, вкрай важливо мати чітке уявлення про його патогенний потенціал у контексті ведення вагітних жінок із фізіологічно ослабленою імунною відповіддю, особливо, в умовах пандемії COVID-19.

З іншого боку, підвищений інтерес до умовно-патогенних бактерій серед науковців свідчить про почастищення випадків ресстрації автоінфекцій, ятрогенної інфекційної патології та антибіотикорезистентності, що є

результатом неадекватного призначення та неконтрольованого приймання антибіотиків населенням.

Цікаво, що більшість системних бактеріальних інфекцій спричинені саме факультативними патогенами, які колонізують поверхні тіла людини та нерідко формують резистентність до антибіотикотерапії. Саме тому особливу увагу привертають симбіонт *E. coli*, та коменсали-патобіоти *S. aureus* та *K. pneumoniae*, які регулярно згадуються в літературі як чинники розвитку внутрішньоутробної патології та загибелі плода.

На окрему увагу заслуговує зв'язок МПІ з хронічною внутрішньоутробною гіпоксією (ХВГ), оскільки відомо, що деякі автори вважають, що МПІ практично в усіх випадках супроводжується розвитком ХВГ, адже в клінічній практиці ці два стани розділити не є неможливим. Однак літературні джерела підтверджують існування вірогідності, що такі стани здатні бути незалежними, але при цьому мати схожу патологічну анатомію через спільне молекулярне підґрунтя, яке породжує схожий морфологічний субстрат. Тому зіставлення ХВГ, як добре вивченого стресового стану з менш вивченою патологією, як-от МПІ, що спричинені *E. coli*, *S. aureus* та *K. pneumoniae*, є доцільним.

Аналіз публікацій останніх років дозволив дійти висновку, що результати дослідження ЩЗ нащадків з використанням щурячої моделі можуть бути екстрапольовані на людину через подібність анатомічної, гістологічної будови та фізіології зазначеного органа.

Ознайомлення із проблемою показало, що дослідження в цьому напрямку є нечисленними, а такі, що описують способи морфологічної діагностики впливу материнсько-плодової інфекції на щитовидну залозу взагалі відсутні. Відтак, актуальним і доцільним є визначення впливу материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків та розроблення способу морфологічної діагностики цього захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана згідно з комплексним планом наукових досліджень ХНМУ та є складовою частиною планової науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії: «Патологічна анатомія плода та новонародженого при материнсько-плодовій інфекції» (№ держреєстрації 0120U102023).

Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна

У дисертаційній роботі автором уперше встановлено зв'язок між впливом МПІ на щитовидну залозу нащадків і змінами в її морфофункціональному стані. Доповнено наукові дані про те, що у нащадків, які розвивались в умовах МПІ, спостерігаються взаємозв'язки між рівнями експресії маркерів секреторної активності залози (тироксин), клітинного пошкодження (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини), стромального визрівання (колагени I та III типів) та віком нащадка (плід або новонароджений).

Доведено, що існує односпрямованість морфологічних і функціональних змін, пов'язаних з субклінічними бактеріальними материнсько-плодовими інфекціями та хронічною внутрішньоутробною гіпоксією у динаміці. Уперше встановлено, що найнебезпечнішою інфекцією серед тих, які досліджувалися, для органогенезу щитовидної залози нащадків є та, що спричинена *Staphylococcus aureus*.

Під час подальшого аналізу проблеми впливу інпаратних бактеріальних материнсько-плодових інфекцій на щитовидну залозу нащадків у порівнянні з хронічною внутрішньоутробною гіпоксією визначено основні патогенетичні механізми ураження органа за вищезазначених умов, що полягають у надмірній активації місцевих механізмів адаптації та компенсації у плодів з їхнім подальшим пригніченням у новонароджених унаслідок прямого та/або опосередкованого пошкодження клітинного та молекулярного компонентів вродженої імунної системи щитовидної залози на тлі післяродового стресу.

Для широкої клінічної практики розроблено доказовий спосіб комплексної патоморфологічної оцінки впливу материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків, що полягає у виконанні розширеної морфометрії та аналізі результатів імуногістохімічного дослідження у програмі для оброблення біологічних зображень ImageJ з підрахунком середніх значень ключових показників морфофункціонального стану органа: для плодів – це діаметр та площа фолікула, висота та площа тироцита, площі ядра та цитоплазми, ядерно-цитоплазматичне відношення, оптична щільність та площа флуоресценції тироксину та колагену I типу; для новонароджених – це діаметр та площа фолікула, висота та площа тироцита, оптична щільність та площа флуоресценції тироксину, колагенів I та III типів, фактору некрозу пухлини та інтерлейкіну-6; з подальшою статистичною обробкою даних у цифровому середовищі RStudio.

Обґрунтованість і вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються

Обґрунтованість та вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, базуються на глибокому вивченні авторкою джерел інформації, науково-інформаційного пошуку щодо зазначеної проблеми, підтверджується методологічно правильною побудовою, достатньою кількістю експериментального матеріалу, застосуванням сучасних методів досліджень, усебічним статистичним аналізом одержаних результатів з використанням цифрового середовища. Результати отримано на технічному забезпеченні, яке пройшло державний метрологічний контроль.

Робота є переконливо обґрунтованою, наукові положення, висновки та рекомендації є вірогідними, та логічно впливають із фактичного матеріалу, мають теоретичне і прикладне значення.

Наукове та практичне значення одержаних результатів

У роботі надане теоретичне обґрунтування та реалізоване практичне розв'язання наукового завдання, – удосконалення діагностики бактеріальних

материнсько-плодових інфекцій із субклінічним перебігом через визначення морфофункціонального стану щитовидної залози нащадків, що розвивалися в умовах вищезазначеної патології, на основі експериментально-патоморфологічного дослідження з блоковою рандомізацією та зіставленням результатів із фізіологічним органогенезом та хронічною внутрішньоутробною гіпоксією, що дозволило виявити закономірності місцевого пато- і морфогенезу захворювання.

З використанням цифрової морфометрії та імуофлуоресцентного аналізу, виконаних у програмі *ImageJ*, а також програмного середовища для статистичних обчислень *RStudio*, визначені основні морфофункціональні параметри ЩЗ, а саме – площа та діаметр фолікула, площа колоїду, висота тироцита, площа тироцита, площа цитоплазми, площа ядра, ядерно-цитоплазматичне відношення, показники оптичної щільності флуоресценції Т4, колагенів I та III типів, IL6 та TNF. Було проведено порівняльний аналіз цих параметрів ЩЗ нащадків за умов МПІ, спричинених *E. coli*, *K. pneumoniae* та *S. aureus*, ХВГ та фізіологічного органогенезу, після чого встановлено наявність та визначено динаміку морфофункціональних змін, які формуються у ЩЗ під впливом бактеріальних МПІ з субклінічним перебігом, так і ХВГ. Також за цих умов виявлено адаптивно-компенсаторні реакції у мікроструктурах ЩЗ, на експериментальному матеріалі було визначено морфогенез МПІ та ХВГ у ЩЗ нащадків.

Уперше на експериментальному матеріалі доведено негативний вплив субклінічної бактеріальної МПІ на морфофункціональний стан ЩЗ нащадків. Встановлено, що виявлені зміни свідчать про надмірне напруження адаптивно-компенсаторного резерву органа у плодів з подальшим виснаженням його у новонароджених шляхом прямого та/або опосередкованого пошкодження клітинного та молекулярного компонентів вродженої імунної системи органа на тлі післяродового стресу.

Використання результатів роботи

Результати дослідження Талапової Поліни Сергіївни *впроваджено* в практичну діяльність кафедри патологічної анатомії ХНМУ, Комунальної установи «Одеське обласне патологоанатомічне бюро» та *представлено* медичній спільноті у вигляді публікацій у періодичних фахових виданнях, доповідей на з'їздах, конференціях, симпозіумах, виступах на засіданнях науково-практичних товариств лікарів відповідних спеціальностей.

Повнота викладу матеріалів дисертації в публікаціях

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, а саме – 4 статті, з яких 1 – одноосібна, 3 – у співавторстві; також 2 представлені у наукових фахових виданнях України категорії А («Патологія», «Проблеми ендокринної патології»), 1 – у вигляді мініюгляду в журналі категорії Б («Український науково-медичний молодіжний журнал»), 1 – в іноземному виданні країни, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) («Journal of Human Anatomy», США), дві з опублікованих статей індексуються наукометричними базами Scopus («Проблеми ендокринної патології») та Web of Science («Патологія»); та 5 тез доповідей.

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Талапова ПС. Спосіб морфологічної діагностики впливу бактеріальної материнсько-плодової інфекції на щитовидну залозу нащадків. Проблеми ендокринної патології. 2021;76(2):93-101. doi:10.21856/j-PER.2021.2.13.

2. Талапова ПС, Сорокіна ІВ. Морфофункціональний стан щитовидної залози плода на тлі материнсько-плодових інфекцій, спричинених *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*. Патологія. 2021;51(1):86-95. doi:10.14739/2310-1237.2021.1.216292. *(Дисертантка розробила концепцію та дизайн дослідження, зібрала дані, провела аналіз та інтерпретацію даних, написала статтю та підготувала її до друку).*

3. Талапова ПС, Товажнянська ВД, Сорокіна ІВ. Патоморфологічна діагностика шкідливого впливу материнсько-плодових інфекцій, що викликані *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, та *Klebsiella pneumoniae*, на щитовидні та надниркові залози нащадків (мініюгляд). Український науково-медичний молодіжний журнал. 2021;123(2):25. *(Дисертантка разом зі співавторами провела забір та вивчення експериментального матеріалу, провела аналіз та інтерпретацію даних, написала статтю та підготувала її до друку).*

4. Talapova PS, Sorokina IV, Markovsky VD, Sakal AO, Tovazhnyanska VD, Zveryeva IS. The Comprehensive Morphological Criteria for the Diagnosis of Subclinical Bacterial Maternal-Fetal Infection in Offspring. J Human Anat 2021, 5(1):e1-7.doi:10.23880/jhua-16000156. *(Дисертантка разом зі співавторами сформулювала концепцію роботи, самостійно провела забір щитовидних залоз, визначила та описала морфологічні зміни в них, визначила основні морфологічні критерії діагностики патології, що вивчається, написала текст статті та підготувала її до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Талапова ПС. Вплив хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на морфофункціональний стан щитовидної залози плода щурів (експериментальне дослідження) [тези доп.]. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментально-клінічної ендокринології» (Дев'ятнадцяті Данилевські читання); 2020 лют. 27-28; Харків, Україна. Харків; 2020. Т.1. с.164.

6. Талапова ПС. Морфометричні показники щитовидної залози плода від матері з колі-інфекцією [тези доп.]. В: Збірка матеріалів конференції «Медицина третього тисячоліття»; 2020 січ 20-22; Харків; 2019. Т1. с. 74.

7. Талапова ПС. Морфофункціональні особливості щитовидної залози плода за умов материнсько-плодової інфекції, спричиненої *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* (експериментальне дослідження) [тези доп.]. В: XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», яка присвячена 215-річчю заснування

медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; 2020 бер 26-27; м. Харків, Україна. Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2020. Т1. с. 234.

8. Talapova PS, Sorokina IV. A method for morphofunctional evaluation of the thyroid gland in a PhD research project [abstract]. ORPHEUS Conference; 2021 apr 22; Braga, Portugal. Braga: School of Medicine, University of Minho; 2021. p.34.

9. Talapova PS. Histomorphometric and immunohistochemical analysis of the thyroid gland of rat offspring developing under the maternal-fetal Staphylococcal infection [abstract]. The 18th International Scientific Conference of Students, Young Scientists and Specialists "Topical issues of modern medicine". 2021 Apr 22-23. Kharkiv, 2021; с. 258-9.

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження.

Наукове дослідження очної аспірантки *Талапової П.С.* на тему: «Вплив материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків» комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої доступності учасникам дослідження.

Утримання та догляд лабораторних тварин, маніпуляції під час проведення експерименту, евтаназія та утилізація біологічних матеріалів у ході 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.

Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Лабораторні та інструментальні методи досліджень є загальноприйнятими. *Талапова П.С.* у своїй діяльності керувалася гуманними цілями. Мета та завдання дисертації є науково обґрунтованими, використані методи дослідження є безпечними. Висновки та рекомендації не пов'язані з

безпосереднім ризиком для здоров'я тварин, порушенням їх прав чи морально-етичних норм.

Етична комісія не заперечує проти подання до офіційного захисту дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) очної аспірантки кафедри патологічної анатомії ХНМУ *Талапової П.С.* на тему: «Вплив материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків» та вважає, що описані в дисертаційній роботі методи дослідження, використовувалися відповідно до чинного в Україні законодавства, відповідають міжнародним етичним вимогам і не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення експериментальних та біомедичних досліджень (протокол № 4 засідання комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 07.04.2021 року).

Оцінка мови та стилю дисертації

Дисертація викладена українською мовою, написана науковою мовою, із застосуванням професійної термінології, легко сприймається. Матеріал викладено послідовно, логічно, висновки відповідають меті та завданням роботи, що свідчить про кваліфікаційну фахову підготовку авторки.

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту

Дисертація присвячена комплексному визначенню впливу материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків та розроблення способу морфологічної діагностики цього захворювання.

Дисертаційне дослідження за цією тематикою відповідає науковому напрямку 2.3. «Розроблення нових методів патоморфологічної діагностики», що відповідає паспорту спеціальності 14.03.02 – патологічна анатомія.

Рекомендація дисертації до захисту

Дисертація очної аспірантки кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету *Талапової Поліни Сергіївни*

«Вплив материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна анатомія», є завершеною науковою роботою, в якій надається вирішення актуального завдання сучасної медицини – комплексному визначенню впливу материнсько-плодової інфекції на морфофункціональний стан щитовидної залози нащадків та розробленні способу морфологічної діагностики цього захворювання.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною, теоретичним узагальненням та практичним значенням, повнотою їх відбиття у фахових виданнях, логічністю і обґрунтованістю висновків дисертаційна робота відповідає вимогам пункту 10 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ № 608 від 09.06.2021 року та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40 і може бути подана до спеціалізованої вченої ради для офіційного захисту. Здобувачка заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії (PhD) з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Патологічна анатомія».

Результати голосування: за – 9 голосів, проти – 0, утрималося – 0.

Голова фахового семінару:

д.мед.н., проф.



О.О. Павлова

Рецензенти:

д.мед.н., проф.



В.В. Лазуренко

д.мед.н., доц.



М.С. Мирошніченко