

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Іліки Віталія Валер'яновича “Патологічна анатомія хоріоамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних”, подану у спеціалізовану раду Д 35.600.03 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність теми дослідження.

Охорона репродуктивного здоров'я людини визначена, відповідно до Резолюції ВООЗ, як пріоритетна галузь охорони здоров'я на глобальному рівні. Проблема забезпечення репродукції людини залишається актуальною останні десятиліття в багатьох країнах і в Україні також, де в останні роки вона загострюється все більше (Лукашук-Федик С.В., 2012). Одним із аспектів вище зазначеного питання є вирішення проблеми плацентарної недостатності, яка обумовлена морфологічними і функціональними змінами в плаценті, що впливає на порушення стану, росту та розвитку плода. Плацентарна недостатність нерідко спричинена запаленням посліду, яке трапляється доволі часто (Булавенко ОВ та ін., 2013; Анчева І.А., 2014; Антипкин Ю.Г. и др., 2016). Так, за даними світової літератури частота хоріоамніонітоколівається у діапазоні 2,4-20,5 %, базального децидуїту (БД) – 4,8-8,9 % вагітностей, а при передчасних пологах вказана патологія зростає в 1,5 – 3 рази (Низяева Н.В., 2018). Слід зауважити, що причину виникнення запалення плаценти не варто розглядати винятково в ракурсі інфекційного процесу. За даними літератури, запалення плаценти має поліетіологічну природу. Крім інфекційного генезу може бути ішемічного або ж імунного походження (Цинзерлинг В.А. и др., 2002; Benirschke K. Et al., 2012). Що ж до інфекційного аспекту запалення посліду, то останнім часом визнають його полімікробну, мікст-інфекційну етіологію (Маринкин І.О. и др., 2012; Kallapur S.G. et al., 2014).

Ще більш частою патологією вагітності є залізодефіцитна анемія вагітних, при цьому частота її становить 24,8-80,0% серед вагітних, а в породіль – 20-40% (Логутова Л.С и др., 2010; Анчева І.А., 2014; Албота О.М., 2015).

Як при запаленні плаценти, так і залізодефіцитної анемії вагітних практично завжди реєструються ті чи інші ознаки плацентарної недостатності, що може мати несприятливі наслідки для плода (Надишаускене Р.Й., 2012; Нефедова Д.Д. и др., 2013; Заболотна А.В., 2015; Pugni L. et al., 2016; Низяева Н.В., 2018; Romero R. Et al., 2017). Окрім цього, між анемією і запаленням існує міцний перехресний зв'язок. Запалення створює гіпоксичні умови через підвищену метаболічну активність, гіпоксія в місці запалення може спричинити ушкодження судин, коагуляцію крові та блокування кровотоку, а в подальшому – некроз тканини (Ramakrishnan S. E tal., 2014). Щодо цього в сучасній літературі є дослідження, спрямовані на вивчення впливу запального процесу на клінічний перебіг залізодефіцитної анемії вагітних (Сулейманова И.Г., 2006; Сорокина С.Э., 2014), проте жодної інформації про морфологічні прояви в плаценті при поєднанні цих станів у вивченій науковій літературі не виявлено. Відомо, що при запаленні і при залізодефіцитній анемії вагітних активізуються вільнорадикальні процеси, що може суттєво впливати на розвиток більш тяжкої патології плаценти. Сучасна наукова медико-біологічна література не висвітлює усіх особливостей патоморфології плаценти, обумовлених вільними радикалами при запаленні, залізодефіцитній анемії вагітних, а також при поєднанні названих патологій.

Наведене вище свідчить, що підняті автором дисертації питання удосконалення патологоанатомічної діагностики запалення плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних є актуальними і потребують свого вирішення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Іліки Віталія Валер'яновича “Патологічна анатомія хоріоамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних” є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Морфологічні аспекти патології плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних» (номер державної реєстрації 0114U004125; термін виконання 2014 – 2018 роки).

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради Вищого

державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» 30 квітня 2014 р., протокол № 8, та Проблемною комісією МОЗ та НАМН України «Патологічна анатомія. Судова медицина» від 8 грудня 2014 р., протокол № 35. Дисертант Іліка Віталій Валер'янович є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі Іліки Віталія Валер'яновича “Патологічна анатомія хоріоамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних” уперше встановлено, що залізодефіцитна анемія призводить до появи окремих морфологічних відмінностей в певних структурах плаценти залежно від форми запалення, але не впливає на склад запального інфільтрату. Автор дисертації уперше визначив, що у плацентах при всіх формах плацентарного хоріоамніоніту та базального децидуїту на тлі залізодефіцитної анемії вагітних відбувається зниження маси, товщини та об'єму порівняно із плацентитами без анемії.

Також уперше з'ясовано, що у плацентах з гострим та хронічним плацентарним хоріоамніонітом на тлі залізодефіцитної анемії вагітних відносно плацент з запаленням без анемії зростають процеси колагеноутворення (збільшення у мезодермальній основі хоріальної пластинки питомого об'єму колагенових волокон при гострому хоріоамніоніті та ще й показників оптичної густини гістохімічного забарвлення при хронічному запаленні, підвищення кількісних параметрів оптичної густини в мезодермальній основі амніона та спонгіозному шарі при хронічному хоріоамніоніті); інтенсифікуються процеси обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах кровоносних судин при гострому та хронічному хоріоамніоніті, а при хронічному запаленні ще й зростає хемілюмінесцентне світіння нітропероксидів в даних структурах з інтенсифікацією процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу, підвищуються процеси обмеженого протеолізу у фібриноїді хоріальної пластинки; активуються апоптотичні процеси, про що свідчить зростанням вмісту протеїну Вах в синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок плаценти; посилюється ендотеліальна дисфункція, що проявляється збільшенням

показників оптичної густини імуногістохімічного забарвлення на фактор vonWillebrand в ендотеліоцитах кровоносних судин та у фібриноїді хоріальної пластинки при гострому хоріоамніоніті, ендотеліоцитах – при хронічному.

У дисертаційній роботі “Патологічна анатомія хоріоамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних” Ілією Віталієм Валер’яновичем встановлено, що при гострому та хронічному базальному децидуїту на тлі залізодефіцитної анемії вагітних збільшуються показники питомого об’єму та оптична густина забарвлення колагенових волокон базальної пластинки, що свідчить про посилене утворення колагену; інтенсифікуються вільнорадикальні процеси, що проявляється високими показниками хемілюмінесцентного світіння нітропероксидів в децидуоцитах базальної пластинки при гострому та ще й у ендотеліоцитах кровоносних судин при хронічному запаленні, інтенсифікуються процеси окиснювальної модифікації білків, обмеженого протеолізу в ендотеліоцитах кровоносних судин при гострому базальному децидуїті, а при хронічному ще й у фібриноїді та децидуоцитах базальної пластинки; посилюється ендотеліальна дисфункція з підвищенням вмісту фактора von Willebrand при гострому запаленні в ендотеліоцитах кровоносних судин, при хронічному – в ендотеліоцитах та фібриноїді, підвищується активність апоптозу про що свідчить зростання кількісних показників оптичної густини імуногістохімічного забарвлення на проапоптотичного протеїну Вах в синцитіотрофобласті хоріальних ворсинок при всіх формах базального децидуїту, а також в децидуоцитах при хронічному запаленні.

Уточнені окремі аспекти патогенезу гострого та хронічного хоріоамніоніту, а також базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних. З’ясовано, що ключовим фактором формування морфологічних відмінностей запалення при залізодефіцитній анемії вагітних насамперед, є властива їй інтенсифікація вільнорадикальних процесів, що морфологічно виявляється у зростанні хемілюмінесценції нітропероксидів та інтенсифікацією процесів окиснювальної модифікації білків, які призводять до збільшення обмеженого протеолізу білків, з

наступними вивільненням ендотеліального фактора von Willebrand та активацією процесів апоптозу, з чим пов'язані зміни органометричних показників плаценти.

Практичне значення одержаних результатів.

Дисертація Іліки Віталія Валер'яновича “Патологічна анатомія хоріонамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних” має важливе науково-теоретичне та практичне значення. Одержані автором дисертації дані про морфологічні особливості плацент при хоріонамніоніті та базальному децидуїті у поєднанні зі залізодефіцитною анемією вагітних розширюють та доповнюють інформаційну базу патоморфології плацентарної недостатності. Результати дослідження можуть бути застосовані у практичній роботі патологоанатомів у процесі діагностики запалення посліду від породіль зі залізодефіцитною анемією вагітних, акушерів-гінекологів, неонатологів, педіатрів при проведенні профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів у жінок з ускладненою вагітністю.

На підставі проведених досліджень дисертантом розроблено та отримано патент на корисну модель «Спосіб дослідження окислювальної модифікації білків у лейкоцитах». Результати дослідження упроваджено в навчальний процес кафедри патологічної анатомії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри патоморфології та судової медицини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», у практичну роботу патологоанатомічних відділень Чернівецької обласної комунальної установи «Патологоанатомічне бюро», КЗ ЛОР «Львівське обласне патологоанатомічне бюро», пологового та гінекологічного відділення Сторожинецької ЦРЛ Чернівецької області.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень і висновків. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи Іліки Віталія Валер'яновича “Патологічна анатомія хоріонамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних” базуються та впливають із результатів

макроскопічних, гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, хемілюмінесцентних, морфометричних, статистичних методів дослідження 198 плацент породіль в терміні гестації 37-40 тижнів. Критеріями розподілу випадків на групи були гістологічно встановлені випадки гострого та хронічного хоріоамніоніту, а також базального децидуїту у поєднанні із залізодефіцитною анемією вагітних та без неї. Досліджувані спостереження поділено на 4 основні групи, кожна з яких містила по 2 групи порівняння. Для порівняння досліджено 20 плацент від породіль із фізіологічною вагітністю та 21 спостереження – з залізодефіцитною анемією вагітних без запалення посліду.

Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на достатньому за обсягом патоморфологічному матеріалі, результатах ґрунтовних, сучасних високоінформативних морфологічних методах досліджень та статистичного аналізу. Достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації обумовлені адекватно і правильно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань, а також достатнім обсягом дослідженого матеріалу, використанням сучасних високоінформативних морфологічних методів дослідження, високим рівнем науково-інформаційного супроводу та відповідною статистичною обробкою кількісних величин. Застосовані в дисертації методи дослідження адекватні поставленим меті та завданням, вони є сучасними, надійними і високоінформативними. Головні наукові положення дисертації, висновки логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних, є об'єктивно обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі науково-теоретичні та практичні узагальнення та є логічним підсумком проведених досліджень. Основні результати, наукові положення і висновки дисертації ґрунтуються на фактологічному матеріалі наукового дослідження і характеризуються глибокою аналітичною інтерпретацією і достатньо повно висвітлені у 21 публікації, з них 7 – у фахових наукових виданнях України, що внесені до міжнародних наукометричних баз, одна стаття – у зарубіжному виданні, внесеному в базу

даних Scopus, 11 публікацій – у матеріалах конференцій, з’їздів та конгресів, де отримали високу оцінку галузових спеціалістів, отримано один деклараційний патент України на корисну модель, є також одне галузеве нововведення. Наявні у дисертаційній роботі 66 рисунків та 34 таблиць повністю відображають обсяг проведених досліджень та містять важливу наукову інформацію. Аналіз та узагальнення результатів дослідження проведено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних.

Наведене свідчить, що отримані основні результати проведенного дослідження, наукові положення, висновки, сформульовані у дисертації, є обґрунтованими та достовірними.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. За темою дисертаційної роботи опубліковано 21 працю, з них 7 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України та включених до міжнародних наукометричних баз, одна стаття у зарубіжному виданні, внесеному в базу даних SCOPUS, 11 робіт – у матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій та конгресів, отримано один деклараційний патент України на корисну модель та одне галузеве нововведення. Матеріали дисертаційної роботи неодноразово доповідалися на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференціях, з’їздах та конгресів, де отримали високу оцінку галузових спеціалістів. Варто зазначити, що ступінь оприлюднення матеріалів дисертації є достатнім. Автореферат за змістом відповідає дисертації, у ньому в стислій формі відображені основні її положення. В публікаціях та авторефераті достатньо повно відображені основні результати дисертації.

Оформлення дисертації та її структура. Дисертаційна робота Іліки Віталія Валер’яновича “Патологічна анатомія хоріоамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних” написана українською мовою, побудована згідно вимог до кандидатських дисертацій. Представлена наукова робота складається із анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу,

7розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, додатків.

У вступі Іліка Віталій Валер'янович визначив актуальність дослідження, чітко сформулював його мету та основні завдання. Варто зазначити, що у вступі Іліка Віталій Валер'янович також представив наукову новизну одержаних результатів, їх практичне значення, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації, публікації, структуру та обсяг дисертації.

Розділ 1 «Сучасні уявлення про особливості запалення плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних» складається із двох підрозділів. де дисертант проаналізував 262 джерела літератури, що присвячені захворюванням плаценти, обґрунтував необхідність виконання даної наукової роботи. Важливим є те, що в огляді літератури автор даної роботи наводить в основному узагальнені думки та судження цитованих дослідників, уникаючи деталізацій, демонструє знання та глибоке розуміння піднятої проблеми. У даному розділі дисертант наводить існуючі неясні, суперечливі питання патоморфології хоріоамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних та доказує необхідність їх вирішення.

В 2-му розділі роботи «Матеріали та методи дослідження» детально представлена характеристика дослідженого матеріалу (198 плацент від породіль в терміні гестації 37-40 тижнів). Для виконання поставленої мети та завдань Іліка Віталій Валер'янович використав комплекс сучасних високоінформативних методів дослідження, які включали макроскопічні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, хемілюмінесцентні, морфометричні методи, статистичну обробку отриманих даних. Даний розділ викладено на 13 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрований 2 таблицями.

У 3 розділі дисертаційної роботи «Морфологічна характеристика плацент при фізіологічній вагітності та від породіль із залізодефіцитною анемією без ознак хоріоамніоніту та базального децидуїту». У даному розділі представлені результати гістологічного, органометричного, хемілюмінесцентного, гісто- та імуногістохімічного методів дослідження плацент, отриманих від породіль із

фізіологічною вагітністю. Даний розділ викладено на 29 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 10 таблицями та 14 рисунками, які досить повно та адекватно відображають проведені дослідження.

У 4-му розділі дисертаційної роботи «Морфологічні дослідження плацент із гострим хоріоамніонітом за умов залізодефіцитної анемії вагітних» подана морфологічна характеристика гострого хоріоамніоніту при коморбідній залізодефіцитній анемії вагітних та без неї з використанням звичайних рутинних методик, а також – морфометричного, хемілюмінесцентного (вивчення інтенсивності хемілюмінесцентного світіння нітропероксидів), гістохімічного (виявлення колагенових волокон, вивчення процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу), імуногістохімічного (виявлення фактору von Willebrand, процесів апоптозу) методів дослідження для визначення можливого впливу залізодефіцитної анемії вагітних на перебіг запалення плаценти. 4-й розділ дисертації викладено на 19 сторінках комп'ютерного тексту, в ньому представлено 4 таблиці та 10 рисунків.

У 5-му розділі «Морфологічне дослідження плацент із хронічним хоріоамніонітом за умов залізодефіцитної анемії вагітних» подані результати проведених морфологічних, органометричних, гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних та хемілюмінесцентного досліджень хронічного хоріоамніоніту. Вивчено також вплив коморбідної залізодефіцитної анемії вагітних на морфологію хронічного запалення хоріальної пластинки плаценти. Цей розділ викладено на 19 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 4 таблицями та 16 рисунками.

У 6-му розділі «Морфологічне дослідження плацент із гострим базальним децидуїтом за умов залізодефіцитної анемії вагітних». Розділ викладено на 18 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 5 таблицями та 8 рисунками.

Сьомий розділ дисертації «Морфологічне дослідження плацент із хронічним базальним децидуїтом та за умов залізодефіцитної анемії вагітних». У даному розділі показана морфологічна характеристика хронічного базального

децидуїту при коморбідній залізодефіцитній анемії вагітних та без неї, з використанням морфометричного, хемілюмінесцентного, гістохімічного, імуногістохімічного методів дослідження для визначення можливого впливу залізодефіцитної анемії вагітних на перебіг хронічного запалення базальної пластинки плаценти, а також представлені та детально проаналізовані отримані результати дослідження з групою плацент гострого базального децидуїту без анемії та у поєднанні із залізодефіцитною анемією вагітних. Автором вивчено 21 плаценту із гістологічними ознаками хронічного базального децидуїту та 20 плацент із хронічним базальним децидуїтом при коморбідній залізодефіцитній анемії вагітних. Сьомий розділ викладено на 20 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 5 таблицями та 18 рисунками.

У розділі "Аналіз та узагальнення результатів дослідження" автор дисертації підсумовує результати проведеного дослідження і співставляє їх з даними інших дослідників, підкреслює нові дані, одержані під час виконання дисертації. Розділ "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" написано Ілікою Віталієм Валер'яновичем з глибоким розумінням та знанням піднятої проблеми, детально проаналізовано отримані результати власних досліджень. Останній дисертант не тільки порівнює з даними інших авторів, але й піднімає дискусійні питання та адекватно вирішує їх. Варто також вказати, що розділ "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" відзначається чіткістю, простотою і написаний у вигляді наукової дискусії з високим рівнем науково-інформаційного супроводу. При цьому автор дисертаційного дослідження використовує достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури, які вміло та відповідно застосовані дисертантом для співставного аналізу. Результати дисертаційної роботи викладені у висновках, які відповідають меті та завданням дослідження.

Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота Іліки Віталія Валер'яновича "Патологічна анатомія хоріоамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних" є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке в цілому

можна оцінити позитивно. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення, обсягу, науково-теоретичного та практичного значення, висновків представлена дисертаційна робота немає.

Необхідно також, що у тексті дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні та друкарські помилки, російськомовні слова, невдалі вирази. Підписи під деякими рисунками (рис. 3.1; 3.2; 3.3; 4.2; 4.4; 5.2; 5.3; 6.1 та ін.) варто було б розширити з детальнішим описанням та позначенням на них уражених патологічним процесом структур. В розділі дисертації «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор стисло повторно описує особливості застосування та можливості методики Н.З.Слінченка, комп'ютерної мікроденситометрії, хемілюмінесценції, гістохімічної методики на кислі та основні білки з бромфеноловим синім за MicelCalvo, імуногістохімічного методу із застосуванням первинних моноклональних антитіл проти фактора von Willebrand та протоапоптичного протеїну Вах, які представлені у другому розділі дисертації «Матеріал та методи дослідження». Другий та третій висновки дисертаційної роботи громіздкі, з великим нагромадженням та насиченням інформативних даних. Доцільніше їх було представити більш коротко, лаконічно та інформативно. Наведені зауваження не впливають на науково-теоретичне та практичне значення роботи.

Після ознайомлення із змістом дисертації до автора виникло ряд питань, які варто обговорити у формі наукової дискусії:

1. Які фактори, крім досліджених, впливають на масу, товщину та об'єм плаценти?
2. Які види смерті клітин, крім некрозу та апоптозу, зустрічалися у плаценті при досліджених патологіях?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Іліки Віталія Валер'яновича “Патологічна анатомія хоріоамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних”, яка виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет» під керівництвом доктора

медичних наук, професора Давиденка Ігоря Святославовича, є завершеним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані дані, які в сукупності вирішують актуальну наукову задачу патологічної анатомії, що полягає в удосконаленні патологоморфологічної діагностики гострих і хронічних форм хоріоамніоніту та базального децидуїту з визначенням в осередках запалення хоріальної або базальної пластинок плаценти та за їх межами (хоріальні ворсинки) морфологічних відмінностей, які спричинені залізодефіцитною анемією вагітних, із уточненням окремих аспектів патоморфогенезу запального процесу в плаценті.

За актуальністю, науковою новизною, науково-методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, глибиною аналізу, оформленням, ступенем обґрунтованості та достовірності отриманих результатів, науково-теоретичним та практичним значенням дисертація Іліки Віталія Валер'яновича "Патологічна анатомія хоріоамніоніту та базального децидуїту при залізодефіцитній анемії вагітних" повністю відповідає вимогам п.11 "Порядку присудження наукових ступенів", а її автор Іліка Віталій Валер'янович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії
Тернопільського національного
медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Заслужений працівник освіти України,
доктор медичних наук, професор

Гнатюк М. С.



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]