

ВІДГУК

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

Бондаренко Юрія Михайловича

«Морфологічні та імуногістохімічні особливості стовбурових клітин плацентарного бар'єру жінок на фоні хронічного стресу у вагітних при невиношуванні», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», створеної відповідно до рішення Вченої ради ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 2 від 02.02.2023 р.) та Наказу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» №2,5-33/1/29 від 07.02.2023, на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Питання репродуктивної патології в останні роки залишаються одними з найбільш актуальних та соціально значущих, як в Україні, так і в усьому світі. Діагностика патології плаценти, зокрема, гістопатологічна оцінка плацентарного бар'єру, традиційно займає одне з найбільш важливих місць у системі вирішення проблем репродуктивної медицини.

У реаліях сучасного життя люди, у т.ч. вагітні жінки, все частіше мають справу з хронічним стресом різної етіології. Одними з факторів, які призводять до хронічного стресу, в наш час є напруження організму, які пов'язані з введенням карантинних заходів з приводу інфекційних та радіаційних небезпек. Напруження (стрес) з високою ймовірністю здатне спричинити передчасне переривання вагітності.

Принципово важливими реакціями на напруження, які пов'язані з інфекційними та радіаційними небезпеками, є реакції поліпотентних клітин, зокрема, стовбурових клітин плаценти, оскільки вони мають явний регенераторний потенціал, який за необхідності дозволяє мати високий рівень адаптації. Найбільш надійними способами оцінки стану стовбурових клітин є застосування гістопатологічних та імуногістохімічних методів дослідження вказаних клітин.

На підставі вищезазначеного можна зробити висновок, що тема дисертаційного дослідження Бондаренко Юрія Михайловича, метою якого було визначити морфологічні та імуногістохімічні особливостей стовбурових клітин плацентарного бар'єру жінок на фоні хронічного стресу у вагітних, який обумовлений хронічним внутрішнім опроміненням та/або пост-COVID періодом, що може бути причиною передчасних пологів, є актуальною.

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

Щодо зв'язку роботи з науковими програмами, планами, темами, слід зауважити, що дана дисертаційна робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вона є фрагментами двох науково-дослідних робіт вказаної установи: «Розробити новітні та вдосконалити існуючі технології діагностики, профілактики та лікування передчасного переривання вагітності у жінок з невиношуванням з урахуванням паспорта плаценти» (номер державної реєстрації: 0118U000039) та «Дослідити стан системи згортання крові матково-плацентарно-плодового кровообігу та плаценти у вагітних, що перенесли коронавірусне інфікування» (номер державної реєстрації: 0121U110585).

Тема дисертації затверджена Вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

3. Наукова новизна одержаних результатів

Дисертаційна робота характеризується вираженою новизною. Зокрема, в роботі вперше: визначено гістопатологічні та імуногістохімічні особливості

стовбурових клітин плаценти при дії хронічного стресу, зумовленого передчасними пологам, внутрішнім опроміненням плаценти, перенесеним COVID-19 в першій та другій половині вагітності, встановлено вірогідне збільшення експресії імуногістохімічних маркерів, які відносяться до кластерів клітинної диференціації - CD-117, CD-44, з проявами альтеративних змін в стовбурових клітинах плаценти. Встановлено, що при ураженнях плаценти збільшується кількість вузликів синцитіотрофобласта хоріальних ворсинок, що може слугувати критерієм хронічного стресу (на цей аспект новизни отримано авторське право на науковий твір №112810). Виявлено, що імуногістохімічна експресія тромбоспондин-1 є прийнятним маркером тромбозу фетальних судин ворсинок плаценти жінок, які хворіли на COVID-19 під час вагітності (авторське право на науковий твір №112810). Встановлено, що експресія карциноембіонального антигену (CEA) в синцитіотрофобласті й ендотелії плодових судин ворсинок хоріону в плацентах жінок з внутрішнім опроміненням може бути використане, як предиктор перинатальної патології.

На підставі отриманих даних розроблені нові гістопатологічні, імуногістохімічні та ультраструктурні критерії пошкодження плаценти при дії хронічного стресу в досліджуваних групах, сформульовані відповідні до новизни практичні рекомендації.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Отримані дані, що є теоретично обґрунтованими, допомагають у розв'язанні актуальної наукової задачі, щодо визначення морфологічних та імуногістохімічних особливостей стовбурових клітин плацентарного бар'єру на фоні хронічного стресу у вагітних жінок, який обумовлений хронічним внутрішнім опроміненням чи пост-COVID періодом.

Результати дисертаційного дослідження поглиблюють та помітно розширюють знання про патогенез уражень плаценти при хронічному стресі.

Практичне значення даного дисертаційного дослідження пов'язане із розробкою конкретних діагностичних гістопатологічних та імуногісто-

хімічних критеріїв патології плаценти при хронічному стресі. Ці критерії можуть бути використані у першу чергу лікарями-патологоанатомами в своїй практичній роботі, як нові діагностичні методики.

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

Обґрунтованість та вірогідність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, обумовлені глибоким вивченням здобувачем сучасних літературних джерел (104), правильно обраними науково-методичними підходами до вирішення визначених завдань і досягнення поставленої мети, достатнім обсягом дослідженого матеріалу, використанням інформативних морфологічних методів дослідження, належною статистичною обробкою кількісних величин.

Фактичний дослідний матеріал проілюстрований 72-ма оригінальними рисунками та 7-ма таблицями, які цілковито віддзеркалюють 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 належну обґрунтованість наукових положень і висновків дисертаційної роботи. Зокрема, проведено морфологічний аналіз 100 плацент, у тому числі:

- 1 Плаценти від жінок з фізіологічним перебігом вагітності та терміном гестації 39-40 тижнів (20 спостережень).
2. Плаценти жінок з передчасними пологамі в терміні гестації 22-36 тижні гестації (живонароджених – 30 спостережень, мертвнонароджених – 10 спостережень).
3. Плаценти від жінок з хронічним стресом, обумовленим внутрішнім опроміненням з вмістом радіонуклідів 4,8 Бк/кг і більше (20 спостережень).
4. Плаценти від жінок, які перенесли COVID-19 під час вагітності (20 спостережень).

Дисертаційна праця містить всі традиційні розділи, виконана на

сучасному науково-методичному рівні.

Методи, які застосовані в дослідженні, є адекватними поставленій меті. Завдання дослідження вирішені. Висновки обґрунтовані і логічно витікають з отриманих результатів.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дослідження опубліковано 10 наукових праць, з них три оригінальні статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України; два розділи в колективних монографіях; троє тез доповідей у матеріалах наукових конгресів, в тому числі з міжнародною участю; отримано два свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір та два рішення про реєстрацію договору, який стосується права автора на твір. Із усіх статей одна індексується в наукометричній базі Scopus та дві статті – у журналах, які індексуються в наукометричній базі Web of Science Core Collection. Зміст проведеного дослідження повністю віддзеркалений у публікаціях.

Матеріали дослідження були представлені, обговорені та схвалені на наступних наукових форумах: Науково-практична конференція «Карциноембріональний антиген в діагнозі і прогнозування уражень плаценти в жінки при внутрішньому опроміненні», VI Міжнародна науково-практична конференція НАУКОВА СПІЛКА: МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ (26-28 січня 2022 р., Гамбург, Німеччина); Конференція молодих вчених на базі ДУ «Інститут Педіатрії, Акушерства і Гінекології НАМН України ім. академіка О.М. Лук'янової», Київ 2021, доповідь «Морфологічні особливості плаценти з урахуванням імуногістохімічних маркерів»; Конференція Українського дивізіону Інтернаціональної Академії Патології на базі Запорізького Державного Медичного Університету, 17-18 вересня 2021, доповідь «Морфологічні та імуногістохімічні особливості карциноембріонального антигену при пошкодженні плаценти жінок»; Науково-практична конференція «Попереднє дослідження морфологічних особливостей плаценти жінок, що хворіли на COVID-19», опубліковано в

рамках ІХ Міжнародної науково-практичної конференції "МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ: ПРОБЛЕМИ ТА НАУКОВІ РІШЕННЯ" (6-8 лютого 2022 року в м. Мельбурн, Австралія).

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

Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог, викладена українською мовою на 132 сторінках основного тексту при загальному обсязі у 160 сторінок включно Список використаних джерел та Додатки й містить усі необхідні розділи: анотації українською та англійською мовами, перелік власних публікацій дисертанта, вступ, розділи: Огляд літератури, Матеріали методи дослідження, Власні дослідження, завершується дисертаційна робота аналізом та узагальненням результатів дослідження, висновками, практичними рекомендаціями, містить список використаних джерел та додатки. Робота ілюстрована 7-ма таблицями та 72-ма оригінальними рисунками, які дають можливість ефективно оцінити матеріал.

У вступі дисертант 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 розділі “сучасний стан, патоморфологія, гістологічні, імуногістохімічні та діагностичні параметри плаценти при дії хронічного стресу (огляд літературних даних)” автор у чотирьох підрозділах аналізує стан проблеми, посилаючись на конкретні джерела, які підтверджують вагомість обраної теми дослідження, визначають ключові проблемні питання та окреслюють основні напрями їхнього подальшого вирішення. На основі глибокого аналізу літератури дисертант визначає головні ланки щодо хронічного стресу, який пов'язаний із надлишковими дозами внутрішнього опромінення та коронавірусною інфекцією, формує базис для дослідження матеріалу дисертаційної роботи.

У розділі “матеріали і методи дослідження” автором у п'яти підрозділах

надається вся належна інформація про об'єкти та методи дослідження. Визначаються особливості макроскопічного аналізу, гістопатологічних, електронно-мікроскопічних та імуногістохімічних досліджень плацент жінок, які зазнали дії хронічного стресу; принципи радіометричного аналізу, а також головні принципи статистичної обробки цифрового матеріалу.

У третьому розділі “власні дослідження” у шести підрозділах автором дисертації наведені докладні результати власних досліджень здобувача, включаючи дослідження плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності, при передчасних пологах, при внутрішньому опроміненні, при перенесеному COVID-19. Окремо надаються результати гістопатологічних досліджень багатоядерного синцитіотрофобласта та імуногістохімічних досліджень стовбурових клітин, зокрема їхніх маркерів CD-117 та CD-44.

Результати власних досліджень викладені в логічному зв'язку, є переконливими, містять достатню кількість ілюстративного матеріалу належної якості (рисунок, таблиці).

Розділ, який присвячений аналізу та узагальненню результатів дослідження, глибоко інтерпретує отримані дані та підводить підсумок усього дисертаційного дослідження із врахуванням досягнень сучасної літератури за проблемою дослідження.

Дисертаційна робота завершується вісьмома висновками, вони належно обґрунтовані всім комплексом проведених досліджень, повністю відповідають меті та завданням дослідження, віддзеркалюють основні положення роботи, логічно витікають з аналізу та узагальнення результатів дослідження, після висновків надають рекомендації (загальною кількістю чотири) щодо використання результатів дослідження на практиці.

Оформлення списку використаних джерел відповідає вимогам МОН України, які пред'являються до дисертаційних робіт.

Після списку використаних джерел надаються Додатки, які помітно покращують сприйняття головних досягнень дослідження.

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 та зауважень до дисертаційного дослідження Бондаренко Ю.М. немає.

Під час рецензування роботи до здобувача виникли питання дискусійного характеру:

1. Як Ви бачите конкретне застосування отриманих Вами результатів дослідження в діагностичній роботі лікарів-патологоанатомів?
2. Які можна було би застосувати інші імуногістохімічні дослідження стовбурових клітин, окрім визначення CD-117 та CD-44?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Аналіз результатів дисертаційного дослідження дозволяє рекомендувати їх для використання лікарями-патологоанатомами у практичній діагностичній роботі при оцінці патології репродукції, а також викладачами кафедр патологічної анатомії при викладанні патоморфології відповідних тем лекцій та практичних занять.

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

Дисертаційна робота *Бондаренко Юрія Михайловича* «Морфологічні та імуногістохімічні особливості стовбурових клітин плацентарного бар'єру жінок на фоні хронічного стресу у вагітних при невиношуванні», є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, які розв'язують конкретне завдання патологічної анатомії - визначення морфологічних та імуногістохімічних особливостей стовбурових клітин плацентарного бар'єру жінок на фоні хронічного стресу у

вагітних, який обумовлений хронічним внутрішнім опроміненням, пост-COVID періодом. 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, п.6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022р. №44, та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40.

Відтак, Бондаренко Юрій Михайлович заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри патологічної анатомії

Буковинського державного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Ігор ДАВИДЕНКО

Підпис Давиденко
засвідчую:
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету



Handwritten signature in blue ink, likely of the official witness.