

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету МОЗ України **Ситнікової Варвари Олександрівни** на дисертаційну роботу **Бондаренко Юрія Михайловича** «Морфологічні та імуногістохімічні особливості стовбурових клітин плацентарного бар'єру жінок на фоні хронічного стресу у вагітних при невиношуванні», поданої 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»

### **Актуальність теми.**

Плацента - є провізорним органом, який забезпечує нормальний внутрішньоутробний розвиток плода, знаходиться у стані постійного розвитку, чия функція безпосередньо полягає в забезпеченні народження життєздатної дитини. Несприятливі впливи на неї спричиняють порушення в плаценті, і можуть бути основою виникнення неонатальної патології та перинатальної смертності.

Плацента має велику кількість стовбурових клітин, які розцінюються як джерело регенерації при патологічних процесах.

Поява нових стресових факторів, таких як: радіаційні катастрофи, пандемія COVID-19, воєнний стан потребує визначення регенераторних можливостей стовбурових клітин в умовах хронічного стресу.

На теперішній час є необхідним уточнення особливості впливу COVID-19 та хронічного стресу у вагітних при передчасних пологах та надлишкових дозах внутрішнього опромінення на морфологічні та імуногістохімічні особливості стовбурових клітин плацентарного бар'єру.

Отже, вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей стовбурових клітин плацентарного бар'єру жінок на фоні хронічного стресу при передчасних пологах, є актуальним.

**Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами.**

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України»: «Розробити нові та вдосконалити

існуючі технології діагностики, профілактики та лікування передчасного переривання вагітності у жінок з не виношуванням з урахуванням паспорта плаценти» (№ державної реєстрації 0118U000039); «Дослідити стан системи згортання крові матково-плацентарно-плодового кровообігу та плаценти у вагітних, що перенесли коронавірусне інфікування» (№ державної реєстрації 0121U110585).

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

У роботі вперше визначено морфологічні та імуногістохімічні особливості стовбурових клітин плаценти при перенесеному COVID-19 під час вагітності, дії хронічного стресу та внутрішнім опроміненням плаценти, що з високою вірогідністю призводить до передчасних пологів. У роботі достовірно підтверджено дистрофічно-деструктивні зміни в стовбурових клітинах плаценти, при використанні імуногістохімічних маркерів CD-117 та CD-44.

Встановлено, що при пошкодженні плаценти достовірно збільшується кількість вузликів синцитіотрофобласта, що може бути критерієм хронічного стресу.

У плацентах жінок, які хворіли на COVID-19 під час вагітності виявлено тромбоспондин-1, який є маркером тромбозу фетальних судин ворсинок плаценти.

Виявлена експресія карциноембріонального антигену в синцитіальній оболонці і ендотеліальних клітинах фетальних судин ворсинок хоріону в плацентах жінок у яких було виявлено внутрішнє опромінення є одним із важливих предикторів перинатального онкогенезу.

У роботі представленні новітні імуногістохімічні, морфологічні та ультраструктурні критерії, котрі мають важливе значення для клініцистів.

#### **Теоретичне значення одержаних результатів.**

Результати дисертаційної роботи вирішують актуальну наукову задачу патологічної анатомії – визначення морфологічних та імуногістохімічних особливостей стовбурових клітин плацентарного бар'єру вагітних жінок на фоні хронічного стресу різної етіології.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Отримані результати дослідження сприяють поліпшенню діагностики, прогнозування і запобігання можливих ускладнень перинатального періоду. Встановлені морфологічні, імуногістохімічні та ультраструктурні критерії пошкодження плаценти при дії хронічного стресу, визначені предиктори для профілактичних і клінічних заходів.

Гістологічно встановлено достовірне підвищення кількості синцитіальних вузликів епітелію ворсинок, що підтверджує наявність хронічного стресу в плаценті.

Імуногістохімічно виявлені дистрофічні зміни стовбурових клітин при експресії CD-117 та CD-44. Це змінює уявлення про регенераторні властивості стовбурових клітин та їх безпечного застосування в практичній медицині.

Імуногістохімічне виявлення пошкодження ендотеліальних клітин з вираженою експресією тромбоспондину-1 у фетальних судинах ворсинчастого хоріону плаценти жінок, які хворіли на COVID-19 під час вагітності, що впливає на планування подальших лікувальних заходів.

Експресія карциноембріонального антигену в цитоплазмі синцитіотрофобласта та ендотеліальних клітин може бути використаний, як достовірний онкомаркер для подальшої діагностики та профілактики перинатального онкогенезу.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, обумовлені адекватно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань, достатнім обсягом дослідженого матеріалу, використанням адекватних методів морфологічного дослідження та статистичних обрахунків.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: з них 3 статей (у тому числі одна – в журналі, внесеному в базу даних Scopus та 2 статті – у журналах, які індексуються у Web of Science); опубліковано 2 розділи у колективних монографіях; отримано 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір; 3 тез в матеріалах міжнародних та всеукраїнських наукових конгресах та конференціях.

### **Оцінка змісту дисертації.**

Дисертація побудована за прийнятим планом згідно сучасним вимогам щодо оформлення дисертації на здобуття ступеня доктора філософії. Робота складається зі змісту, анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, розділу власних досліджень (котрий містить 6 підрозділів), аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертація викладена на 160 сторінках друкованого тексту, з них 132 сторінки основного тексту. Список літератури складається з 104 джерел, із них 96 латиницею та 8 кирилицею. Дисертація ілюстрована 72 рисунками та 7 таблицями.

У вступі, який містить всі необхідні розділи, обґрунтовується актуальність обраної теми, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, переконливо висвітлюється наукова новизна результатів.

В «Огляді літератури» проведено аналіз сучасного стану проблеми. Автором відображені основні положення про плацентарну дисфункцію. Ретельно висвітлені питання

щодо впливу хронічного стресу на структурні особливості стовбурових клітин, та їх регенераторних можливостей.

Висвітлена взаємообумовленість хронічного стресу і передчасних пологів. Вказано на зміни плацентарного бар'єра в залежності від внутрішнього опромінення в результаті накопичення радіонуклідів з урахуванням питомої маси останніх. Проаналізовано вплив коронавірусної інфекції на плаценту людини. Сучасне уявлення про вплив хронічного стресу на морфологічні та імуногістохімічні особливості стовбурових клітин плацентарного бар'єру у вагітних жінок та аналіз проблеми передчасних пологів дали можливість автору виділити недостатньо вивчені аспекти проблеми і на підставі цього визначити мету та завдання дисертаційного дослідження.

У розділі «Матеріал і методи дослідження» наведена детальна характеристика вивченого матеріалу та методів дослідження. Обрані автором сучасні морфологічні методи дослідження адекватні поставленим задачам.

Автор використовує сучасні методи дослідження – макроскопічний, гістологічний, імуногістохімічний, електронно-мікроскопічний, радіометричний аналіз плацент, морфометричний та статистичний аналіз, які є адекватними поставленим задачам. Застосовані методи є високо інформативними і відповідають загальносвітовому рівню розвитку патологічної анатомії.

Основна частина роботи викладена у третьому розділі власних досліджень, у якому автор надає результати одержані в групах спостереження із хронічним стресом на фоні передчасних пологів, також який обумовлений внутрішнім опроміненням з накопиченням радіонуклідів та перенесеним COVID-19.

У плацентах жінок з хронічним стресом, обумовленим перенесеним COVID-19 та внутрішнім опроміненням, достовірно збільшується кількість синцитіальних вузликів ворсинчастого хоріона на фоні прояву деструктивних змін ендотеліальної оболонки судин, тромбозу материнської частини плаценти, що запропоновано вважати предиктором для діагностики уражень плода. Фетальні судини та синцитіокапілярні мембрани є важливими структурами завдяки яким здійснюється постачання кисню та поживних речовин до плоду. Розлади кровообігу вказаних судин супроводжуються порушенням плодово-плацентарного обміну, можуть спричиняти негативні наслідки. Також встановлено, що імуногістохімічні маркери тромбозу з позитивною експресією тромбоспондина-1 у фетальних мікросудинах ворсинчастого хоріону плацент жінок, що хворіли COVID-19 під час вагітності, достовірно збільшуються.

Виявлена експресія карциноембріонального антигену в синцитіотрофобласті та структурах фетальних судин термінальних та середніх ворінок хоріона в плацентах жінок з

внутрішнім опроміненням при інкорпоруванні радіонуклідами  $>4,8$  Бк/кг, що пропонувано вважати предиктором в перинатальному онкогенезі.

Були виявлені плодово-плацентарні судинні процеси: затримка дозрівання ворсин хоріону з наявністю незрілих аваскулярних середніх та стовбурових ворсин хоріона з порушенням перфузії та зниженням експресії імуногістохімічного маркера CD-31 в клітинах ендотелію судин.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» одержані данні узагальнено та порівняно із даними світової літератури.

Висновки дисертації ґрунтуються на викладеному фактичному матеріалі та відображають новизну і науково-практичну цінність результатів.

За результатами дослідження автором запропоновані практичні рекомендації.

#### **Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення**

Мною суттєвих недоліків у дисертації та окремих її розділах не виявлено.

Водночас, при рецензуванні роботи виникли запитання, на які хотілося б отримати відповідь:

1. В роботі йде мова про внутрішнє опромінення і вказана доза більша за 4,8 Бк/кг. Чому саме була обрана така доза?

2. Який відсоток тромбів судин і міжворсинчастого простору викликає незворотні зміни у плода ?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватися в практичній роботі патологоанатомів та акушер-гінекологів, а також в навчальному процесі в курсі патологічної анатомії для студентів медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

#### **Відповідність дисертації до встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Бондаренка Юрія Михайловича за темою:

«Морфологічні та імуногістохімічні особливості стовбурових клітин плацентарного бар'єру жінок на фоні хронічного стресу у вагітних при невиношуванні», на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальне наукове та практично значуще завдання щодо визначення морфологічних та імуногістохімічних особливостей

стовбурових клітин плацентарного бар'єру жінок на фоні хронічного стресу у вагітних, який обумовлений хронічним внутрішнім опроміненням, постковідним періодом.

За своєю актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, 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».

Професор кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

В.О. Ситнікова

