

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора Дядик Олени Олександрівни
на дисертаційну роботу Волошанської О.О.

«Імуногістохімічна та ультраструктурна характеристика мікросудин
перифокальних ділянок ішемічного інфаркту мозку

в динаміці гострого періоду»,

подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.045 Запорізького державного
медичного університету, утворену Наказом МОН України 28.12.2021 р. №1446

для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Актуальність теми дисертації відображає значну поширеність цереброваскулярної патології, зокрема захворюваністю ішемічними інфарктами мозку, яка в Україні складає близько 260 випадків на 100000 населення, з яких 40 тис. закінчуються летально. Відновлення неврологічних функцій після перенесеного інфаркту мозку незмінно пов'язані з відновленням кровотоку в уражених ділянках мозку, що забезпечується активацією постішемічного ангиогенезу. Процеси судинного ремоделювання в уражених областях мозку можуть сприяти відновленню клітинного метаболізму в нейронах, які зберігаються в перифокальних ділянках ішемічного ядра. При цьому ефективність процесів ангиогенезу часто тісно пов'язані зі зменшенням розміру інфаркту головного мозку та покращенням неврологічного стану хворих.

Останнім часом широко вивчаються молекулярні механізми ангиогенезу, обговорюються експериментальні фармакологічні та клітинні підходи до стимуляції та посилення постішемічного ангиогенезу. При цьому морфологічні прояви судинного ремоделювання в перифокальних ділянках інфарктів мозку, тимчасова динаміка кількісних змін судинного русла та навколосудинного простору представлені лише в поодиноких роботах останніх років, що передбачає більш детальне вивчення цього питання та відображає актуальність обраної теми дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження виконана відповідно до плану ініціативної науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету: «Морфогенез деструктивно-репаративних процесів головного мозку при захворюваннях судинного та токсико-метаболічного генезу» № держреєстрації 0118U004253. Автор є співвиконавцем роботи. У рамках теми дисертації автором проведено набір відповідного аутопсійного матеріалу з його всебічним патоморфологічним дослідженням, проведено експериментальне дослідження, зроблено аналіз отриманих результатів з відповідними висновками.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Робота виконана на достатній кількості аутопсійного і експериментального матеріалу. Було проведено ретроспективний аналіз 174 патологоанатомічних спостережень з урахуванням тривалості ішемічного інфаркту мозку. Для патоморфологічного дослідження використовувався матеріал 130 випадків померлих хворих, які були розподілені на 6 груп відповідно до термінів захворювання – 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб. Експериментальний матеріал був представлений 30 білими щурами лінії Вістар, на яких відтворювався інфаркт мозку. Дослідження аутопсійного і експериментального матеріалу проведено із застосуванням сучасних морфологічних методів дослідження: світлооптична і електронна мікроскопія, імуногістохімія, комп'ютерна морфометрія. Проведена сучасна статистична обробка цифрового матеріалу (у ліцензійному статистичному пакеті «Statistica for Windows 6.0»), що дозволяє вважати одержані результати, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі достовірними і обґрунтованими.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

На підставі проведених наукових досліджень, отримані нові дані щодо структурних змін мікроциркуляторного русла перифокальних ділянок інфарктного ядра в гострому періоді ішемічного інфаркту мозку (до 30 діб). Уточнені дані щодо морфологічних особливостей функціонуючої капілярної мережі в перифокальних ділянках інфаркту мозку. Досліджена експресія ендотеліальних маркерів CD34, CD105, васкулоендотеліального фактору росту (VEGF-A) і його рецепторів VEGFR-2 в різні терміни гострого періоду мозкового інфаркту. Була уточнена роль матриксної металопротеїнази (ММР-9) в процесах росту і ремоделювання судинної мережі в різні терміни гострого періоду ішемічного інфаркту мозку. При дослідженні експериментального матеріалу отримані нові дані щодо ультраструктурних змін в ендотелії судин, перицитах і навколосудинному просторі перифокальних ділянок ішемічного ядра в різні терміни гострого періоду інфаркту мозку. На підставі комплексної морфофункціональної оцінки мікроциркуляторного русла, встановлені морфологічні прояви судинного ремоделювання в перифокальних ділянках інфаркту мозку в динаміці гострого періоду.

Теоретичне значення отриманих результатів

Проведені дослідження з використанням сучасних методів досліджень дозволили поглибити знання стосовно судинного ремоделювання, термінів активації процесів ангіо- і васкулогенезу в динаміці гострого періоду ішемічного інфаркту мозку.

Практичне значення отриманих результатів

В роботі надані об'єктивні морфологічні критерії судинного ремоделювання в процесі організації ішемічного інфаркту мозку. Результати проведеного дослідження можуть використовуватися в патологоанатомічній практиці для аналізу танатогенезу і оцінки ефективності ангіо- і васкулогенезу в перифокальних ділянках ішемічних інфарктах мозку.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватися при викладанні патоморфології, судової медицини студентам вищих навчальних медичних закладів. Нові положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі патологічної анатомії і судової медицини Медичного інституту Сумського державного університету МОН України, кафедрі патологічної та топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедрі патологічної анатомії і судової медицини Дніпровського державного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету.

Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються в роботі відділів патологоанатомічного та судово-медичного бюро КУ «Запорізьке обласне бюро СМЕ» ЗОР, КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», КЗ «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро».

Повнота викладу матеріалів дисертації у опублікованих працях

Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 7 наукових працях, з них 3 статті (3 - у наукових фахових виданнях України), 1 стаття у моноавторстві; 4 тези у матеріалах конгресів та конференцій. Опубліковані наукові праці у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи та основні наукові здобутки дисертанта. Основні результати дисертації опубліковані відповідно до вимог п.11 постанови Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 р.

Структура та зміст дисертації

Дисертація викладена державною мовою на 253 сторінках машинописного тексту, з яких 185 сторінок – основний заліковий текст. Робота оформлена згідно існуючих вимог та має наступні частини: анотація українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали та методи, три розділи

власних результатів, розділ аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Дисертація добре ілюстрована 127 рисунками та 12 таблицями. Анотація стисло виражає основні положення дисертаційного дослідження.

У **вступі** автор логічно та об'єктивно обґрунтовує актуальність теми, вказує необхідність та доцільність проведення дослідження, окреслює мету та завдання дослідження.

Огляд літератури віддзеркалює сучасні дані стосовно патогенезу ішемічного інсульту, морфологічних зміни головного мозку при ішемічному інсульті, основні ланки ангиогенезу при ішемії, факторів росту судин і їх ролі при ішемії мозку, ролі матриксних металопротеїназ в розвитку ішемічного інсульту і в процесах ангиогенезу та ультраструктурні зміни судин при ішемічному інсульті. Наприкінці огляду наведені маловивчені питання, які вимагають подальшого дослідження.

У **другому розділі** «Матеріали і методи дослідження» дана докладна характеристика аутопсійного матеріалу: вказано середній вік померлих, провідні фонові захворювання, які сприяли розвитку інфаркту мозку, причини смерті хворих. Дослідження головного мозку проведено в групах померлих хворих, які були сформовані за термінами хвороби (на 1, 3, 7, 14, 21 і 30 добу) і фактично відображали еволюцію судинних змін в гострому періоді ішемічного інфаркту мозку. Послідовно та детально описані використані у дослідженні методики. Всі вказані методи оптимально підібрані та дозволяють досягти поставленої мети та завдань дослідження.

Третій розділ включає результати власних досліджень та присвячений дослідженню динаміки патоморфологічних змін мікроциркуляторного русла в різні терміни ішемічного інсульту. Детально описані зміни судинного русла перифокальних ділянок мозкового інфаркту: процеси дезінтеграції дрібних артеріол зони інфаркту і перифокальних ділянок в ранні терміни захворювання (1-3 доби). Описані процеси плазморрагії, лейкодіapedезу, інфільтрації стінки

судин, процеси тромбоутворення, які розвиваються в перифокальних ділянках мозкових інфарктів. Окремим підрозділом наведена морфологічна характеристика стану колатерального кровообігу, його посилення документується кількісними показниками: зниженням індексу Керногана, збільшенням діаметра капілярів і довжини капілярної мережі. Показано, що в ділянках посиленого колатерального кровотоку ангиогенез відбувався за рахунок брункування судин, що призводить до збільшення щільності капілярного русла. В цьому розділі автором також показані послідовні стадії васкулогенезу і процеси перекалібрування судин, що лежать в основі перебудови судинного русла перифокальних ділянок ішемічного інфаркту. Морфологічний опис всіх виявлених змін ілюстровано якісними рисунками, а кількісні зміни представлені у вигляді діаграм і таблиць, що значно полегшує сприйняття матеріалу.

В **четвертому розділі** дана імуногістохімічна характеристика перифокальних ділянок інфаркту мозку за даними дослідження експресії CD34, CD105, VEGF, VEGFR, MMP9, що дозволило більш об'єктивніше охарактеризувати посилення процесів ангиогенезу і судинного ремоделювання.

П'ятий розділ присвячено вивченню експериментального матеріалу та містить докладний опис ультраструктурних змін ендотеліальних клітин, перицитів, периваскулярного простору у різні терміни спостереження.

Слід зазначити, що у всіх розділах роботи має місце хороша якість ілюстративного матеріалу. Таблиці, мікрофотографії є оптимальними в кількісному відношенні, вони досить повно відображають характер вивченого матеріалу.

В розділі «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» проведено компетентне обговорення отриманих даних з порівнянням результатів власних досліджень з сучасними літературними даними, що свідчить про вміння автора аналізувати власні дані та зіставляти виявлені факти з наявними науковими відомостями.

Сім висновків дисертації логічно завершують наукове дослідження і дають відповіді на питання, що попередньо лягли в основу завдань наукової праці у відповідності до мети дослідження. Автором представлені 4 практичні рекомендації, які доцільно використовувати в практичній роботі патологоанатомам та судово-медичним гістологам.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Дисертаційна робота виконана на достатньо високому рівні, принципових недоліків та зауважень, які би стосувалися суті роботи не має.

Після аналізу дисертаційної роботи виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Чи залежить локалізація і обсяг інфаркту мозку від терміну посилення ангиогенезу і динаміки судинного ремоделювання в перифокальних ділянках інфаркту.

2. Чим Ви обґрунтовуєте використання 2-х ендотеліальних маркерів - CD34 і CD105.

3. В роботі Вами показано збільшення щільності судин і індексу кровопостачання в перифокальних ділянках мозкового інфаркту. Що на Вашу думку більш дієво посилює перфузію в перифокальних ділянках інфаркту і в які терміни захворювання?

Висновок

Проведена оцінка дисертаційної роботи, наукових публікацій за темою дисертації Волошанської Ольги Олексіївни «Іуногістохімічна та ультраструктурна характеристика мікросудин перифокальних ділянок ішемічного інфаркту мозку в динаміці гострого періоду» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузі знань - 22 Охорона здоров'я, є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовано результати, що дають нові уявлення стосовно процесів судинного

ремоделювання перифокальних ділянок ішемічного інфаркту мозку в гострому періоді.

За актуальністю, сучасним рівнем виконання дослідження, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Волошанської Ольги Олексіївни «Імуногістохімічна та ультраструктурна характеристика мікросудин перифокальних ділянок ішемічного інфаркту мозку в динаміці гострого періоду» повністю відповідає п.п.10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами від 21.10.2020 року № 979 та від 09.06.2021 року №608), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри патологічної та
топографічної анатомії
Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
доктор медичних наук, професор

О.О.Дядик



МОЗ України
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
Засвідчую
секретар

26.06.2022 р.