

ВІДГУК

офіційного опонента

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 від 28.12.2021 р. №1446 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Цереброваскулярні захворювання є найважливішою медико-соціальною проблемою сучасного суспільства, що пов'язано з їх широкою поширеністю, високою смертністю (до 35% у гострому періоді інсульту), значними показниками тимчасових трудових втрат та первинної інвалідизації. Ще у 2004 році ВООЗ оголосила інсульт глобальною епідемією, що загрожує життю та здоров'ю населення всього світу. Відповідно до оцінок ВООЗ у світі щорічно реєструється близько 6 млн випадків мозкового інсульту, кожен четвертий з них — із летальним наслідком. Протягом найближчих десятиліть експерти ВООЗ передбачають подальше збільшення кількості мозкових інсультів. Актуальність проблеми також визначається збільшенням частоти інсультів серед осіб молодого віку. За останні кілька років третину від загальної кількості хворих з порушеннями мозкового кровообігу склали особи віком до 50 років.

У гетерогенній структурі інсультів, ішемічні інфаркти мозку становлять до 80–87 %, що визначає пріоритетне вивчення цієї патології. При ішемічних інфарктах важлива роль приділяється відновленню церебральної мікросудинної циркуляції. Однак характер морфологічних змін та їх динаміка в перифокальних ділянках інфарктного ядра представлені в морфологічних

роботах останнього часу фрагментарно, а деякі дані є досить суперечливими, що й послужило проведенню даного дослідження. Загалом наше розуміння гострих та хронічних судинних реакцій при ішемічному інсульті є недостатнім, але найкраще розуміння цереброваскулярного ремоделювання після інсульту є важливою передумовою для розробки нових терапевтичних можливостей.

Таким чином, проблема, що розглядається у дисертаційній роботі Волошанської О.О. є важливою та актуальною як з наукової, так і з практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом 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 вищезазначеної роботи. У рамках виконаної дисертації, автором проведено набір відповідного аутопсійного матеріалу з його подальшим патоморфологічним дослідженням, проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз отриманих результатів з відповідними висновками.

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

Автором проведено достатню кількість патоморфологічних (130 випадків померлих хворих на ішемічний інфаркт мозку) і експериментальних (30 білих щурів) досліджень. Дослідження узгоджено з Комісією з питань біоетики при Запорізькому державному медичному університеті та відповідає вимогам, нормам та основним положенням Гельсінської декларації щодо проведення біомедичних досліджень. Всі дослідження виконані на метрологічно повіреному обладнанні, про що є відповідна довідка. Дослідження проведені із застосуванням сучасних морфологічних методів: світлооптична і електронна мікроскопія, імуногістохімія, комп'ютерна морфометрія. Для статистичної обробки кількісних даних була використана ліцензійна програма «Statistica for

Windows 6.0», що дозволило аргументувати достовірність положень та висновків дисертації.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Проведені дослідження дозволили отримати нові дані щодо еволюції структурних ушкоджень мікроциркуляторного русла в гострому періоді ішемічного інфаркту мозку (до 30 діб). Уточнені дані щодо морфологічних змін функціонуючих капілярів перифокальних ділянок інфаркту мозку. На підставі проведення імуногістохімічного дослідження показана динаміка експресії CD 34, CD 105, експресія васкулоендотеліального фактору росту (VEGF-A) і його рецепторів VEGFR-2 в різні терміни гострого періоду ішемічного інфаркту мозку. Уточнена участь матриксної металопротеїнази (MMP-9) в процесах ремоделювання судинної мережі в динаміці гострого періоду ішемічного інсульту. В експериментальних дослідженнях отримані нові дані щодо ультраструктурних змін в ендотелії судин, перицитах і навколосудинному просторі перифокальних ділянок ішемічного ядра в різні терміни гострого періоду інфаркту мозку. Проведення комплексного патоморфологічного дослідження дозволило дати всебічну оцінку стану мікроциркуляторного русла і морфологічних проявів судинного ремоделювання в перифокальних ділянках ішемічного інфаркту мозку в динаміці гострого періоду.

Теоретичне значення отриманих результатів

Проведені дослідження доповнили наукові дані щодо судинного ремоделювання перифокальних ділянок в гострому періоді мозкового інфаркту. Дана кількісна характеристика посиленню колатерального кровообігу, процесам ангіо- і васкулогенеза в динаміці гострого періоду ішемічного інфаркту мозку.

Практичне значення отриманих результатів

За результатами проведеного дослідження надані практичні рекомендації для використання в патологоанатомічній практиці.

Надані морфологічні критерії судинного ремоделювання дозволять враховувати наявність або відсутність ефективних компенсаторних механізмів забезпечення дієвого кровообігу в перифокальних ділянках мозкових інфарктів.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Практичні рекомендації впроваджено в практику роботи закладів охорони здоров'я України: КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», КЗ «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро», КУ «Запорізьке обласне бюро СМЕ» ЗОР. Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальну і наукову роботу на кафедрі патологічної анатомії і судової медицини Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної та топографічної анатомії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедрі патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету МОН України.

Повнота викладу матеріалів дисертації у опублікованих працях

Основні результати і нові наукові положення дисертації опубліковані в наукових журналах та обговорені на міжнародних та всеукраїнських конгресах та конференціях. За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, з них 3 статті (3 - у наукових фахових виданнях України), 1 стаття у моноавторстві; 3 тези у матеріалах конгресів та конференцій. Опубліковані наукові праці у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи, що є результатом тривалого вивчення та особистого внеску автора у розробку наукової теми.

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, виконана у традиційному стилі 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 ілюстрована 127 рисунками та 12 таблицями. Анотація стисло виражає основні положення дисертаційного дослідження.

У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність проведеного дослідження, визначає мету роботи та формулює 6 завдань. Поставлені завдання, будучи конкретними, послідовними та логічними, впливають із заявленої мети роботи. Чітко сформульована наукова новизна та практична значущість роботи звучать переконливо.

Розділ огляд літератури заснований на аналізі сучасних, переважно іноземних джерел та включає всі аспекти досліджуваної проблеми. Грамотно проведений автором аналіз сучасного стану досліджуваного питання у світлі поставленої мети та завдань у дисертації, створив сприятливі умови для власного дослідження. *Розділ структурований і включає основну інформацію стосовно патогенетичних механізмів розвитку і морфологічних змін головного мозку при ішемічному інсульті. Докладно розглянуті питання ангиогенезу і характер ультраструктурних змін судин при ішемічному інсульті.*

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» написаний докладно, коректно, дозволяє повністю реалізувати завдання та досягти поставленої мети. Використані дисертанткою морфологічні методи дослідження сучасні та адекватні поставленій меті та завданням. У дисертаційній роботі проведено аналіз світлооптичних препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином з подальшою морфометричною оцінкою. Проведено імуногістохімічне дослідження матеріалу, де визначався рівень експресії маркерів CD 34, CD 105, VEGF, VEGFR-1, MMP-9. Добре висвітлені питання щодо проведення експерименту на щурах і методи електронно-мікроскопічного дослідження.

В розділі 3 досліджені зміни мікроциркуляторного русла в різні терміни ішемічного інсульту. Дана характеристика гемокоагуляційних розладів в перифокальних ділянках мозкового інфаркту, наведені кількісні зміни

мікросудин – площа ядер ендотеліальних клітин, діаметр капілярів, довжина профілів капілярів. Досліджено характер судинної реакції шляхом обчислення індексу Керногана. Прослідковано в динаміці зміни піальних судин, що є джерелом колатерального кровообігу. Досить наглядно показаний процес посилення ангиогенезу за рахунок брунькування судин. У розділі представлені важливі дані, що стосуються активації васкулогенезу. Автором у перифокальних зонах інфаркту виявлені скупчення малодиференційованих клітин в щільному міжклітинному матриксі, в якому з часом формується порожнина судин. Посилення ангиогенезу показано у вигляді формування нових артеріальних судин в просвіті крупних артерій, що призводило до їх перекалібрування. Такі зміни автором трактуються як адаптивний процес у відповідь на скорочений кровотік в проксимально розташованих судинних магістралях.

В розділі 4 автором більш детально розглянуті процеси неоваскуляризації з використанням маркерів ендотеліальних клітин CD 34 і CD 105, фактору росту ендотелію судин (VEGF), ММП-9. Показано, що з перших днів в перифокальних ділянках мозкових інфарктів розгортаються процеси реорганізації судинного русла які направлені на відновлення кровопостачання ішемізованих тканин. У віддалені терміни хвороби зниження експресії маркерів неоангіогенезу, та ММП-9 що приймає участь в ремоделінгу структур позаклітинного матриксу відповідає потребі в кровозабезпеченні ділянок організації мозкового інфаркту.

Пятий розділ присвячений дослідженню ультраструктурних змін в експериментальних дослідженнях, які підтвердили основну направленість процесів судинного ремоделювання в різні терміни хвороби, які були описані в попередніх розділах. Однак була отримана більш повна характеристика ендотелію і перицитів судин, а також навколосудинного нейропіля. В розділі показано, як деструктивні, так і відновлювальні процеси внутрішньоцитоплазматичних клітинних структур, а також зміни навколосудинного простору в різні терміни інфаркту мозку.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автором було вдало залучено літературні джерела при узагальненні отриманих результатів, що дозволило глибоко проаналізувати отримані дані.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Основні наукові положення були чітко та послідовно викладені у висновках, які відповідають поставленим завданням. Тому сумнівів щодо обґрунтованості наукових положень і висновків, сформульованих в дисертації, та їх достовірності не виникає.

Також треба зазначити, що дисертаційний матеріал викладений зрозумілою мовою, супроводжується достатньою кількістю якісних мікрофотографій та зведених таблиць, які відображають та доповнюють обсяг проведеного дослідження. Основні отримані наукові положення послідовно викладено у розділах власних результатів досліджень. Проаналізовано достатню кількість зарубіжних та вітчизняних наукових праць для обґрунтування актуальності обраної теми, та узагальнення результатів дослідження. Отримані автором результати можна розглядати як достовірні та значущі, а на підставі представленого обсягу морфометричних даних можна говорити про репрезентативності дослідження.

Дисертаційна робота не позбавлена ряду недоліків, є деякі зауваження. Основні із них такі: за текстом зустрічаються поодинокі стилістичні та пунктуаційні помилки. В 5 розділі при дослідженні експериментального матеріалу, доречно було б показати на мікрофотографіях світлооптичні зміни і ультраструктурні зміни, які їм відповідають. Такі паралелі покращили би сприйняття матеріалу і мали би певне теоретичне значення. Однак зазначені зауваження не мають принципового характеру, не зменшують цінності наукового дослідження і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У межах наукової дискусії авторці пропонується відповісти на наступні запитання, які виникли під час аналізу дисертаційної роботи:

1. Чи відзначалася послідовність у підвищенні інтенсивності експресії CD 34, CD 105, фактору роста ендотелію судин (VEGF), ММП-9 в різні терміни гострого періоду інфаркту мозку?

2. Чи визначалася давність інфаркту на розтині та за якими критеріями, тому, що хворий може надійти до клініки на 2-й чи на 3-й день хвороби?

3. У роботі показано збільшення колатерального кровотоку в ранні терміни хвороби, як механізм покращення кровообігу в ділянках ішемічної півтіні. Однак на практиці колатеральний кровотік частіше не забезпечує ефективного кровообігу в ішемізованих ділянках. З чим це може бути пов'язано?

Висновок

Дисертаційна робота Волошанської О.О. «Імуногістохімічна та ультраструктурна характеристика мікросудин перифокальних ділянок ішемічного інфаркту мозку в динаміці гострого періоду» повністю відповідає вимогам, передбаченим 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:

зав. кафедри патологічної анатомії

Національного медичного університету

імені О. О. Богомольця

доктор медичних наук, професор,

Заслужений діяч науки і техніки України

Серій ГИЧКА

