

Голові разової спеціалізованої
вченої ради Харківського
національного університету імені
В.Н. Каразіна
доктору медичних наук, професору
Миколі ПОПОВУ
61022, Харків, майдан Свободи, 4

ВІДГУК

офіційного опонента - доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора Давиденка Ігоря Святославовича на дисертацію Панова Станіслава Ігоровича на тему: «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів» подану до Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Актуальність вибраної теми дисертації

Своєчасна діагностика патології печінки в новонароджених дітей на сьогоднішній день залишається актуальною проблемою, тому що різні розлади печінки часто мають практично однакові початкові клінічні ознаки, або вони, взагалі, мають латентний перебіг. Оскільки дисфункція печінки є прогресуючою, раннє розпізнавання її патології дозволяє своєчасно розпочати адекватні лікувальні заходи та суттєво поліпшити прогноз. Роль патоморфолога у вирішенні загальних проблем захворювання печінки у дітей, вірогідно, зміниться у майбутньому по мірі прогресування молекулярної генетичної революції. Але, навіть коли біохімічні, мікробіологічні та імунологічні лабораторії вже надають істотну діагностичну інформацію, інформована морфологічна інтерпретація патології печінки у дітей продовжує бути важливим методом діагностики. Первинна інтерпретація патології печінки в дітей може відбуватися за допомогою клініко-лабораторних даних, але диференціальна діагностика та прогноз захворювань печінки потребують більш точних морфологічних даних і це стосується,

перш за все, оцінки стану стромально-паренхіматозного компоненту печінки. У свою чергу, печінка є складним і багатокомпонентним органом, який виконує безліч функцій, який, як показали дослідження у дорослих ВІЛ-інфікованих пацієнтів, є важливою таргетною структурою для ВІЛ. У науковій літературі описується розвиток гепатомегалії у плодів і новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів без предметного аналізу які структури печінки та яким чином залучаються до патологічного процесу, якими є особливості постнатальної динаміки стану печінки дитини в умовах ВІЛ-інфекції, а також які функції печінки страждають найбільше.

Відтак, на підставі вищезазначеного, тема дисертаційного дослідження Панова Станіслава Ігоровича, метлю якого було вивчення морфометричних показників стромально-паренхіматозного компоненту печінки новонароджених, є актуальною.

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

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Виявлення впливу патології матері на розвиток організму плода та новонародженого» (Державний реєстраційний номер 0120U102023).

3. Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна результатів дослідження, отриманих дисертантом, полягає у наступному:

Вперше, завдяки результатам комплексних морфологічних досліджень, доведено, що ВІЛ-інфекція матері має суттєвий негативний вплив на гепатобіліарну систему плоду та подальше життя дитини.

Встановлено, що при материнської ВІЛ-інфекції відбувається затримка внутрішньоутробного розвитку плода, народження дітей з малою масою тіла та гепатомегалія.

Визначено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від

ВІЛ-інфікованих матерів в крові реєструвалися прогресивна анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфопенія зі значним зниженням рівня CD4-лімфоцитів та різке підвищення ШОЕ.

Визначено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в крові реєструвалося прогресивне підвищення рівнів печінкових ензимів (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ), білірубину та прогресивне зниження рівня альбуміну.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у паренхіматозному компоненті печінки реєструвалися ознаки його редукції, підвищення з подальшим зниженням рівня регенераторної активності гепатоцитів, прогресивний жировий гепатоз та стеатогепатит.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у стромальному компоненті печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів реєструвалися ознаки його прогресивного розростання та колагенізації за рахунок підвищеної продукції та накопичення фібронектину, колагенів I і III типів в стромі портальних трактів і сформованих септ, та колагену IV типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів непаренхіматозні клітини печінки демонстрували ознаки їхньої редукції (клітини Купфера, печінково-асоційовані CD4-лімфоцити), проліферації та гіперактивації (зірчасті клітини печінки), і проліферації (дендритні клітини).

Була визначена та аргументована важлива діагностична значущість біомаркерів фіброзу печінки APRI та FIB-4, які дозволили ефективно встановити наявність і відстежити динаміку розвитку фібротичних змін печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей

від ВІЛ-інфікованих матерів в гепатоцитах відбувалося прогресивне пошкодження мітохондрій у вигляді їх гіперплазії зі зміною форми (подовження, балонізація, химерні форми), гіпертрофії (мегамітохондрії), збільшення кількості щільних гранул, конденсації матриксу, втрати крист, появи ниткоподібного та кристалічного матеріалу всередині них.

Проведений кореляційний аналіз отриманих показників зареєстрував позитивний кореляційний зв'язок між показниками рівня CD4-лімфоцитів і альбуміну в крові; рівня альбуміну та гемоглобіну в крові; процентного показника строми печінки та кількості активованих зірчастих клітин в печінці; рівня CD4-лімфоцитів в печінці та CD4-лімфоцитів в крові; кількості зірчастих клітин печінки та рівнів експресії фібронектину, колагену I, III і IV типів в печінці; процентного показника строми печінки та біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4. Також був зареєстрований негативний кореляційний зв'язок між показниками рівня білірубіну в крові та процентного показника жовчних протоків в печінці; кількості гепатоцитів в печінці та рівнями АЛТ і АСТ в крові.

Таким чином, результати, отримані дисертантом, є пріоритетними та новими.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Результати дослідження Панова С.І. вирішують актуальне наукове завдання – завдяки результатам комплексних морфологічних досліджень було доведено, що ВІЛ-інфекція матері має суттєвий негативний вплив на гепатобіліарну систему плоду та подальше життя дитини. Було встановлено, що при материнської ВІЛ-інфекції відбувається затримка внутрішньоутробного розвитку плода та народжуються діти з малою масою тіла та гепатомегалією.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації обґрунтовані

вичерпним науковим пошуком, детальним аналізом літератури, методологічно правильною побудовою, застосуванням сучасних методів дослідження, коректним статистичним аналізом отриманих результатів та доцільним застосуванням цифрового середовища. Робота містить усі необхідні розділи, виконана на сучасному науково-методичному рівні.

Обсяг матеріалу достатній для отримання репрезентативних даних, що дає підстави стверджувати про статистичну значущість результатів. Дисертантом досліджено 89 спостережень автопсій мертвонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів та дітей віком до 1 року, які народилися від ВІЛ-моно-інфікованих матерів, та автопсій новонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів, які народилися від здорових матерів. Для мікроскопічного дослідження з тканини печінки вирізалися шматочки з трьох зон (267 шматочків печінки загалом). Сформовано 4 дослідних групи в залежності від віку дітей. У дисертації наявний дослідний матеріал проілюстрований 48-ма оригінальними мікрофотографіями та 13-ма таблицями, які достатньою мірою відображають обсяг виконаного дослідження і дозволяють оцінити весь спектр виявлених змін.

Статистична обробка одержаних результатів проводилася відповідно до сучасних вимог із використанням методів статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм «STATISTICA 10.0» та «Microsoft Excel». Для отриманих показників обчислювали середнє арифметичне (M) та стандартну помилку середнього (m). Для оцінки ступеня достовірності відмінностей між групами використовували U-критерій Манна-Вітні.

Використані методи є сертифікованими до використання на території України. Результати отримані на технічному обладнанні, що було перевірене представником державного метрологічного контролю. Поставлені завдання дослідження вирішені. Висновки обґрунтовані і логічно витікають з отриманих результатів. Практичні рекомендації релевантні для застосування у практичній медицині, що підтверджується актами впровадження

результатів дослідження у клінічну практику та навчальний процес.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт: 4 статті, з них 1 - опубліковано у фаховому науковому виданні України категорії Б, 3 – у закордонних виданнях, які обліковується наукометричною базою даних Scopus, 3 роботи опубліковано у матеріалах конференцій і конгресів. Опубліковані роботи за своїми назвами та змістом відбивають основний зміст дисертації.

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

Дисертаційна робота оформлена відповідно до чинних вимог, викладена українською мовою на 191 сторінці комп'ютерного тексту та містить усі необхідні розділи: анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», чотири розділи за результатами власних досліджень, обговорення, висновки, практичні рекомендації, додатки та перелік використаних джерел, який включає 252 джерела: кирилицею – 26, латиницею – 226.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтовані та сформульовані мета і завдання, визначена їхня практична спрямованість. Назва дисертації відповідає змісту. Мета і завдання конкретні, аргументовані.

У **вступі** подані актуальність теми, зв'язок із науковими планами та темами, мета та задачі дослідження, наукова новизна, практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта, апробація результатів дисертації.

Перший розділ висвітлює аналіз сучасних літературних джерел щодо стану проблеми ВІЛ-інфекції, яка вражає всі верстви населення, людей будь-якої статі і віку, включаючи плідів і новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. З огляду на те, що серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів переважають

дорослі, в науковій літературі простежується очевидний дефіцит даних щодо новонароджених та дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Розділ викладений на 25-ти сторінках, містить 4 підрозділи, містить 2 таблиці.

Другий розділ ґрунтується на вивченні 89 випадків автопсій мертвонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів та дітей віком до 1 року, які народилися від ВІЛ-моно-інфікованих матерів, та автопсій новонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів, які народилися від здорових матерів. Вік здорових матерів в середньому склав 29.0 ± 3.9 років (25.0-33.0), був належним чином, згідно з завданнями дослідження, розподілений на 4 групи, відповідно до яких було застосовано сучасні патоморфологічні та статистичні методи дослідження. Використані в роботі методи дозволяють у повному обсязі розв'язати поставлені завдання. Розділ має 2 підрозділи та викладений на 10-ти сторінках, містить 1 таблицю.

Третій розділ демонструє результати власних досліджень Панова С.І., а саме – отримані клінічні, морфологічні та морфометричні дані нормальної печінки, які були використані в якості групи контролю при вивченні патоморфологічних особливостей печінки новонароджених і дітей віком до 1 року, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Розділ викладений на 10-ти сторінках, ілюстрований 12-ма рисунками.

У **четвертому розділі**, що викладений на 11-ти сторінках, також викладені результати власних досліджень у вигляді морфологічного дослідження печінки доношених мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. Матеріал проілюстровано 12-ма рисунками.

П'ятий розділ дисертаційної роботи послідовно продовжує морфологічне дослідження печінки, наступної досліджуваної групи, дітей віком до 6 місяців народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Розділ включає 12 мікрофотографій та викладений на 12-ти сторінках.

У **шостому розділі** дисертації обговорюються результати морфологічного дослідження печінки дітей віком 6 – 12 місяців народжених

від ВІЛ-інфікованих матерів. Викладений на 12-ти сторінках та включає 12 мікрофотографій.

Результати дисертації у розділах власних досліджень викладені в логічному зв'язку, є переконливими, містять достатню кількість ілюстративного матеріалу. Наприкінці кожного з розділів, що відбивають результати власних досліджень, присутні проміжні висновки та наведено перелік публікацій Панова С.І., що висвітлюють результати відповідно до кожного розділу.

Сьомий розділ присвячено аналізу та узагальнення всіх результатів дослідження, у якому здобувач, посилаючись на сучасні авторитетні джерела, дає пояснення отриманим результатам та підсумовує основну ідею дисертації, що дозволяє поєднати окремі результати в єдине ціле. Також Панова С.І. відмічає, що визначення біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4 у дітей від ВІЛ-інфікованих матерів показало зручність, простоту, високу надійність і достовірність при оцінці наявності і ступеня тяжкості фіброзу печінки, тому їх можна вважати надійною альтернативою біопсії печінки.

Узагальнення є науково обґрунтованим, продуманим, структурно впорядкованим та аргументованим. Розділ містить 36 сторінок, ілюстрований 10-ю таблицями та 13-ма рисунками.

Далі, логічно витікаючи з результатів дослідження, аналізу та узагальнення, дисертантом сформульовані **висновки** у кількості 9-ти пунктів, які є обґрунтованими і цілком відповідають меті та завданням дослідження, висвітлюючи основні положення роботи.

Оформлення списку використаних джерел відповідає вимогам МОН України, які пред'являються до дисертаційних робіт. Перелік, поданий у стилі Ванкувер, містить 252 посилань, з них 226 – англомовні джерела. Давність більшості цитованих наукових джерел, що стосуються прикладних досліджень, не перевищує 5 років, а давність тих, що містять фундаментальні знання, не перевищує 10 років.

Наприкінці роботи є **додатки**, що включають відомості про апробацію результатів дисертації, перелік опублікованих праць, протоколи досліджень.

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. Сформульовані наукові положення є доказовими.

З точки зору обґрунтування основних положень дисертаційного дослідження принципів недоліків немає, проте серед зауважень можна відмітити окремі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки в невеликій кількості у тексті. Але загальне враження від дисертаційної роботи Панова С.І. позитивне, а зауваження не є принциповими.

Проте, в процесі рецензування роботи у мене виникли декілька запитань, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Які ви вбачаєте перспективи удосконалення морфологічної діагностики ріхних патологій печінки у дітей?
2. На Вашу думку, чим клінічно значуще було проведення дослідження біомаркерів фіброзу печінки у дітей?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційного дослідження мають високий рівень обґрунтованості та доказовості, а з тим – і підставу для практичного використання. Крім того, дисертантом доведено, що у патоморфологічній практиці результати клініко-морфологічного дослідження печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів можуть використовуватися в якості діагностичного алгоритму при виявленні та оцінці ступеня тяжкості патології гепатобіліарної системи новонароджених і дітей до 1 року від матерів з ВІЛ-моно-інфекцією.

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

Дисертація *Панова Станіслава Ігоровича* на тему «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів», що виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Шерстюка Сергія Олексійовича, є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримано принципово нові результати, що розв'язують конкретне завдання патологічної анатомії, а саме – вивчити морфологічні особливості гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів. Щодо своєї актуальності, методичного рівня, обсягу виконаного дослідження, наукової новизни, обґрунтованості результатів, глибини аналізу, логічності висновків та доцільності практичних рекомендацій, дисертаційна робота, яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), робота повністю відповідає вимогам щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня доктора філософії, згідно «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341). Таким чином, Панов Станіслав Ігорович повною мірою заслуговує на присудження йому ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри патологічної
анатомії Буковинського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Ігор ДАВИДЕНКО

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 18:28:16 25.01.2024

Назва файлу з підписом: Давиденко-Панов-Відгук.pdf

Розмір файлу з підписом: 213.6 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Давиденко-Панов-Відгук.pdf

Розмір файлу без підпису: 177.0 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Давиденко Ігор Святославович

П.І.Б.: Давиденко Ігор Святославович

Країна: Україна

РНОКПП: 2372209756

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 18:28:14 25.01.2024

Сертифікат виданий: КНЕДП - ІДД ДПС

Серійний номер: 58E2D9E7F900307B04000000E6AC3400C0A2A300

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2023.12.21 13:00

Голові разової спеціалізованої
вченої ради Харківського
національного університету імені
В.Н. Каразіна
доктору медичних наук, професору
Миколі ПОПОВУ
61022, Харків, майдан Свободи, 4

ВІДГУК

офіційного рецензента - кандидата медичних наук, доцента, завідувача кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Волобуєвої Ольги Вікторівни на дисертацію Панова Станіслава Ігоровича на тему: «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів» подану до Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність теми дисертаційного дослідження. На сьогоднішній день, за даними офіційного бюлетеня Об'єднаної Програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД (UNAIDS) за 2018 рік, в світі живе 36.9 мільйонів (31.1-43.9 мільйонів) ВІЛ-інфікованих осіб, серед яких 35.1 мільйонів (29.6-41.7 мільйонів) складають дорослі і 1.8 мільйонів (1.3-2.4 мільйонів) – діти молодше 15 років. Кількість ВІЛ-інфікованих жінок старше 15 років становить 18.2 мільйонів (15.6-21.4 мільйонів). Західну та Східну Європу торкнулися дві окремі епідемії ВІЛ-інфекції з різницею 15 років між ними. Епідемія по всій Західній Європі почалася на початку 1980-х років в середовищі ін'єкційних наркоманів і гомосексуалістів, а епіцентром епідемії ВІЛ-інфекції у Східній Європі, починаючи з 1995 року, стала Україна. Серед усіх ВІЛ-інфікованих осіб різного віку в Україні на 2017 рік про свій ВІЛ-позитивний статус знають 56% (53-59%): діти 0-14 років – 50% (45-59%),

жінки старше 15 років – 57% (54-60%), чоловіки старше 15 років – 55% (51-58%). Поширеність ВІЛ в Україні на 2017 рік серед працівників секс-індустрії складає 5.2% (з них знають про свій ВІЛ-позитивний статус – 58.2%; отримують антиретровірусну терапію – 29%), гомосексуалістів – 7.5% (з них знають про свій ВІЛ-позитивний статус – 39.2%; отримують антиретровірусну терапію – 46.3%), ін'єкційних наркоманів – 22.6% (з них знають про свій ВІЛ-позитивний статус – 43.1%; отримують антиретровірусну терапію – 37.9%), ув'язнених – 3.3% (отримують антиретровірусну терапію – 62%). ВІЛ вражає всі верстви населення, людей будь-якої статі та віку, включаючи плодів і новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. Проблемі ВІЛ-інфекції приділяється підвищена увага та витрачається колосальна кількість ресурсів у всіх країнах світу. Будь-які наукові дослідження, будь-які наукові дані привертають до себе підвищену увагу з боку наукового медичного співтовариства, преси та урядових структур. З огляду на те, що серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів переважають дорослі, в науковій літературі простежується очевидний дефіцит даних щодо новонароджених та дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Як правило, з огляду на специфіку взаємодії ВІЛ з організмом, вивченню підлягає в основному лімфоретикулярна система та опортуністичні інфекції у дітей, які були індуковані ВІЛ.

Враховуючи вище зазначене, тема дисертації Панова Станіслава Ігоровича, завданням якого було вивчення морфометричних показників стромально-паренхіматозного компоненту печінки новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів, має вагоме теоретичне та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Виявлення впливу патології матері на розвиток організму плода та новонародженого»

(Державний реєстраційний номер 0117U004838), одним з виконавців якої є здобувач. Дисертантом не були використані результати досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Використання сучасних методів дослідження, достатня кількість випадків автопсій, поглиблений аналіз, статистична обробка дозволили Панову С.І. у дисертаційній роботі обґрунтувати і узагальнити наукові положення, висновки та практичні рекомендації. Дисертантом застосовані такі методи дослідження: макроскопічний, органометричний, гістологічний, гістохімічний, імуногістохімічний, морфометричний та статистичний, що дозволило всебічно оцінити морфофункціональні зміни гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Структура дисертаційної роботи логічна, зміст розділів відповідає меті та завданням, а також відображає суть та предмет дослідження. Представлені в роботі наукові положення, висновки і рекомендації ґрунтуються на фактичних матеріалах дисертаційного дослідження. Дослідження матеріалу автопсій проводилося відповідно до вимог «Інструкції про проведення розтинів» (Наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995); відповідно до вимог, норм та типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.; «Порядку вилучення біологічних об'єктів у померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню для наукових цілей» (2018). Статистична обробка результатів проводилася за допомогою стандартного пакета статистичних програм «STATISTICA 10.0» та «MS Excel». Для отриманих показників обчислювали середнє арифметичне (M) та стандартну помилку середнього (m). Для оцінки ступеня достовірності відмінностей між групами використовували U-критерій Манна-Уїтні.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.
Дисертаційна робота має наукову новизну, оскільки у роботі комплексно

вивчено та проаналізовано морфофункціональні зміни гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів, що стало підставою для поглиблення вже існуючих та отримання нових даних щодо патоморфологічної картини печінки плодів та дітей раннього віку на тлі ВІЛ-інфекції матері.

Дисертантом доведено, що ВІЛ-інфекція матері має суттєвий негативний вплив на гепатобіліарну систему плоду. Встановлено, що на тлі ВІЛ-інфекції матері відбувається затримка внутрішньоутробного розвитку плода. Доповнено, що по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в крові прогресує анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфопенія зі значним зниженням рівня CD4-лімфоцитів та різке підвищення ШОЕ. Доведено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в крові прогресує підвищення рівнів печінкових ензимів, білірубіну та відбувається прогресивне зниження рівня альбуміну. Вперше описано, що з моменту від народження і по мірі дорослішання дітей на тлі ВІЛ-інфекції матерів у паренхіматозному компоненті печінки реєструються ознаки його редукції. Встановлено, що у стромальному компоненті печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів відбувається його прогресивне розростання та колагенізація. Встановлено, що непаренхіматозні клітини печінки демонструють ознаки їхньої редукції, проліферації та гіперактивації, а також проліферації. Було вперше визначено та аргументовано важливе положення щодо діагностичної значущості біомаркерів фіброзу печінки APRI та FIB-4, які дозволили ефективно встановити наявність і відстежити динаміку розвитку фібротичних змін печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у стромальному компоненті печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів реєструвалися ознаки його прогресивного розростання та колагенізації за рахунок підвищеної продукції та накопичення фібронектину, колагенів I і III типів в стромі портальних трактів і

сформованих септ, та колагену IV типу в просторах Діссе за ходом синусоїдів. Проведений автором кореляційний аналіз отриманих показників зареєстрував позитивний кореляційний зв'язок між показниками рівня CD₄-лімфоцитів і альбуміну в крові; рівня альбуміну та гемоглобіну в крові; процентного показника стромы печінки та кількості активованих зірчастих клітин в печінці; рівня CD₄-лімфоцитів в печінці та CD₄-лімфоцитів в крові; кількості зірчастих клітин печінки та рівнів експресії фібронектину, колагену I, III і IV типів в печінці; процентного показника стромы печінки та біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4. Також був зареєстрований негативний кореляційний зв'язок між показниками рівня білірубину в крові та процентного показника жовчних протоків в печінці; кількості гепатоцитів в печінці та рівнями АЛТ і АСТ в крові.

Викладене вище засвідчує те, що сформульовані у дисертаційній роботі Панова С.І. основні наукові положення і висновки є достовірними, а практичні рекомендації – обґрунтованими.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження. На підставі отриманих результатів чітко визначено, що була значно розширена інформаційна база патології гепатобіліарної системи дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів.

Результати комплексного морфологічного дослідження гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів були впроваджені в практичну діяльність патологоанатомічних відділень лікувальних установ: комунального некомерційного підприємства «Золочівська лікарня» Золочівської селищної ради, Одеського обласного патологоанатомічного бюро, комунального некомерційного підприємства «Хорольська міська лікарня» Хорольської міської ради.

Результати комплексного морфологічного дослідження гепатобіліарної системи дітей від ВІЛ-інфікованих матерів були впроваджені в навчальний процес кафедри патологічної анатомії Харківського національного

медичного університету, кафедри педіатрії та кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та мають важливе теоретичне значення для підготовки неонатологів, педіатрів, гастроентерологів, лікарів сімейної медицини та патоморфологів.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності. У дисертаційній роботі Панова Станіслава Ігоровича на тему «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів» не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статті, серед яких 1 – у фаховому науковому виданні України категорії Б, 3 – видані у закордонних журналах, що включені до наукометричної бази «Scopus», 3 – у збірниках матеріалів конгресів та наукових конференцій.

Зміст дисертації, її завершеність в цілому. Дисертаційна робота побудована та оформлена згідно чинних рекомендацій, відповідно до вимог Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341; в ній наявні усі необхідні структурні елементи. Дисертацію викладено українською мовою на 191 сторінці. Робота побудована за традиційною схемою, містить анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, висновки, практичні

рекомендації. Рукопис містить список цитованої літератури, до якого входять 252 літературних джерела, з яких 226 кирилицею та 26 латиницею, ілюстрована 13 таблицями, 60 рисунками.

В огляді літератури автором проаналізовано сучасні данні щодо стану проблеми ВІЛ-інфекції. Розділ викладений на 25-ти сторінках, містить 4 підрозділи, містить 2 таблиці.

В другому розділі дисертації «Матеріали і методи дослідження» представлено дизайн дослідження, характеристики досліджуваних груп, визначені критерії розподілу за групами. Описані методи, що застосовувалися в дисертаційній роботі, представлені методи статистичної обробки отриманих результатів. Розділ включає 2 підрозділи та викладений на 10-ти сторінках, містить 1 таблицю.

Третій розділ присвячений отриманню клінічних, морфологічних та морфометричних даних нормальної печінки, які були використані в якості групи контролю. Розділ викладений на 10-ти сторінках, ілюстрований 12-ма рисунками.

Четвертий розділ присвячений морфологічному дослідженню печінки доношених мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. Розділ викладено на 11-ти сторінках. Матеріал проілюстровано 12-ма рисунками.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений морфологічному дослідженню печінки, наступної досліджуваної групи, дітей віком до 6 місяців народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Розділ включає 12 мікрофотографій та викладений на 12-ти сторінках.

У шостому розділі дисертації обговорюються результати морфологічного дослідження печінки дітей віком 6 – 12 місяців народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Викладений на 12-ти сторінках та включає 12 мікрофотографій.

Наприкінці кожного з розділів, що відображають результати власних досліджень, маються проміжні висновки та наведено перелік публікацій

Панова С.І., що висвітлюють основні результати.

Сьомий розділ присвячено аналізу та узагальнення всіх результатів дослідження. Узагальнення є науково обґрунтованим, продуманим, структурно впорядкованим та аргументованим. Розділ містить 36 сторінок, ілюстрований 10-ю таблицями та 13-ма рисунками.

Висновки у кількості 9-ти пунктів, які є обґрунтованими і цілком відповідають меті та завданням дослідження, висвітлюючи основні положення роботи.

Наприкінці роботи є додатки, що включають додаткові відомості дослідження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Мають місце поодинокі недоліки, а також поодинокі технічні помилки. Вони не є суттєвими і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. У порядку дискусії є такі питання:

- Скажіть будь ласка, чому ви обрали саме печінку для дослідження?
- Які зміни в показниках крові дітей Ви спостерігали під час дослідження?
- які механізми сприяють ВІЛ-асоційованому апоптозу Т-лімфоцитів?

ВИСНОВОК

Вважаю, що за актуальністю і новизною отриманих результатів, їх рівнем, обсягом, достовірністю та обґрунтованістю, науковим і практичним значенням та їх оформленням, дисертаційна робота «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів» за спеціальністю 222 – «Медицина» відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44), зі змінами, внесеними згідно з постановою

Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341), наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор, Панов Станіслав Ігорович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний рецензент:

завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна,
кандидат медичних наук, доцент

Ольга ВОЛОБУЄВА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:34:14 26.01.2024

Назва файлу з підписом: Волобуєва-Панов-Відгук.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 142.4 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Волобуєва-Панов-Відгук.pdf
Розмір файлу без підпису: 144.4 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Волобуєва Ольга Вікторівна
П.І.Б.: Волобуєва Ольга Вікторівна
Країна: Україна
РНОКПП: 2563801247
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:34:09 26.01.2024
Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг
Серійний номер: 382367105294AF9704000000F12D0F0039B1E701
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2023.12.21 13:00

Голові разової спеціалізованої
вченої ради Харківського
національного університету імені
В.Н. Каразіна
доктору медичних наук, професору
Миколі ПОПОВУ
61022, Харків, майдан Свободи, 4

ВІДГУК

офіційного опонента - кандидата медичних наук, доцента кафедри гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини Одеського національного медичного університету Литвиненко Маріанни Валеріївни на дисертацію Панова Станіслава Ігоровича на тему: «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів» подану до Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Обґрунтування вибраної теми дослідження

Актуальність теми дисертації Панова С.І. обумовлена, перш за все, тим, що за останні роки пандемії ВІЛ, патологія печінки визнана важливим клінічним проявом ВІЛ-інфекції, що впливає на її результат. Патологія печінки в даний час визнана однією з основних причин смерті серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів і становить майже 20% серед усіх смертей від СНІДу. Патологія печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може бути результатом самої ВІЛ-інфекції, антиретровірусної терапії або супутніх захворювань. Відзначено, що близько половини смертей серед усіх госпіталізованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію, були пов'язані з патологією печінки.

Також слід зазначити, що печінка відіграє ключову роль в кліренсі циркулюючих ВІЛ-віріонів, що підтверджується даними, отриманими у мавп, що були експериментально інфіковані вірусом імунодефіциту мавп. Рівень трансаміназ печінки часто підвищується в сироватці крові ВІЛ-інфікованих

пацієнтів навіть при відсутності супутнього вірусного гепатиту. Крім того, встановлено зв'язок між рівнем вмісту РНК ВІЛ і розвитком фіброзу печінки.

Прояви патології печінки, які супроводжують ВІЛ-інфекцію, є предметом обговорень, оскільки до цього часу незрозуміло, що викликає розвиток хронічної патології печінки – сама ВІЛ-інфекція, імунодефіцит або тривала антиретровірусної терапія.

Раніше, пошкодження печінки, пов'язане з ВІЛ-інфекцією, інтерпретували як наслідок опортуністичних інфекцій або злоякісних новоутворень, викликаних СНІДом, але останні дані вказують на те, що ВІЛ сам по собі може вражати печінку. Показано, що у пацієнтів з моноінфекцією ВІЛ, високе вірусне навантаження є незалежним чинником ризику хронічного підвищення аланінамінотрансферази та жирового гепатозу. Більш того, показник вірусного навантаження ВІЛ у поєднанні з коефіцієнтом співвідношення аспартатамінотрансферази до тромбоцитів, що перевищує 1.5 є фактором ризику розвитку патології печінки та предиктором розвитку фіброзу. Також було показано, що зниження рівня альбуміну в крові корелює зі зниженням кількості CD₄-лімфоцитів в печінці та підвищенням вірусного навантаження ВІЛ.

Клітинний склад печінки включає в себе паренхіматозні (гепатоцити) та непаренхіматозні клітини. У свою чергу гепатоцити можуть продукувати специфічні гострофазові протеїни у відповідь на патогенні стимули, які регулюють клітинну імунну відповідь, а непаренхіматозні клітини печінки, такі як клітини Купфера, синусоїдальні ендотеліальні клітини, зірчасті клітини (клітини Іто), дендритні клітини та печінково-асоційовані лімфоцити, беруть участь в імунологічному нагляді всередині синусоїдів печінки. Також слід зазначити, що на сьогоднішній день з'явилося все більше свідчень про те, що ВІЛ може взаємодіяти з декількома типами печінкових клітин, такими як гепатоцити, зірчасті клітини та клітини Купфера. РНК ВІЛ була виявлена в гепатоцитах людини як *in vivo*, так і *in vitro*, хоча природа

таргетних рецепторів для проникнення ВІЛ в гепатоцити ще не зрозуміла. Існує думка, що продуктивне інфікування гепатоцитів є CD₄-незалежним, а проникнення вірусу в клітину відбувається через мембранні глікофінголіпіди, такі, як наприклад, галактозилцерамід. Зазвичай рівень ВІЛ в гепатоцитах досить низький (у порівнянні з імунними клітинами печінки), але він може значно підвищуватися при наявності ко-інфекції або прийомі алкоголю.

На сьогоднішній день доведено, що ВІЛ індукує апоптоз гепатоцитів, однак, поки не ясно, що саме викликає активацію проапоптотичних процесів і вивільнення прозапальних цитокінів гепатоцитами – сама по собі внутрішньоклітинна реплікація ВІЛ, або сам факт взаємодії гепатоцитів з антигенами ВІЛ.

Відтак, на підставі вищезазначеного, тема дисертаційного дослідження Панова Станіслава Ігоровича, на меті якого було вивчення морфометричних показників стромально-паренхіматозного компоненту печінки новонароджених, є актуальною.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення

Дисертаційна робота оформлена відповідно до чинних вимог, викладена українською мовою на 191 сторінці комп'ютерного тексту та містить усі необхідні розділи: анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», чотири розділи за результатами власних досліджень, обговорення, висновки, практичні рекомендації, додатки та перелік використаних джерел, який включає 252 джерела: кирилицею – 26, латиницею – 226. Робота ілюстрована 13 таблицями і 60 рисунками, у тому числі 48 мікрофотографіями (обсягом 30 сторінок).

У вступі переконливо обґрунтовано актуальність теми для медичної галузі. Висвітлено зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету, визначені завдання дослідження для її досягнення, окреслено об'єкт та

предмет дослідження, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, наведено дані, щодо апробації, а також відомості про обсяг та структуру дисертаційної роботи.

Перший розділ є оглядом літератури та складається з чотирьох підрозділів, які містять загальну характеристику проблеми ВІЛ-інфекції в світі та Україні, сучасні погляди на трансмісію, патогенез та імунну відповідь при ВІЛ-інфекції, охарактеризовано патологічні ефекти ВІЛ-інфекції матері на органи та тканини плода. Окремо детально проаналізовано сучасні данні, щодо печінки в якості таргетного органу при ВІЛ-інфекції. Інформація огляду літератури актуальна, викладена структуровано та доступна для сприйняття.

Другий розділ «Матеріали і методи дослідження» описує загальну характеристика дослідження, методи дослідження. Матеріал був зібраний за період з 1998 по 2018 р. в Харківській обласній дитячій інфекційній клінічній лікарні, в Одеському та Дніпропетровському обласних патологоанатомічних бюро. Пановим С.І. було досліджено 89 випадків автопсій мертвонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів та дітей віком до 1 року, які народилися від ВІЛ-моно-інфікованих матерів, та автопсій новонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів, які народилися від здорових матерів. Кожен досліджуваний випадок підлягав оглядовій мікроскопії, під час якої оцінювався загальний характер будови печінки, особливості стромального, паренхіматозного, судинного та жовчовивідного компонентів, наявність або відсутність вогнищ кровотворення, наявність або відсутність вторинних змін. Для оцінки рівня експресії клітин Купфера використовували антитіла проти макрофагів людини CD₆₈. Для оцінки рівня експресії зірчастих клітин печінки використовували анти- α -SMA антитіла. Для оцінки рівня експресії печінково-асоційованих Т-лімфоцитів CD₄ та CD₈ використовували відповідні моноклональні антитіла. Для оцінки рівня експресії дендритних клітин використовували моноклональне антитіло проти CD1a. Для оцінки рівня експресії фібронектину використовували антитіла проти фібронектину.

Дослідження матеріалу автопсій проводилося відповідно до вимог «Інструкції про проведення розтинів» (Наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995); відповідно до вимог, норм та типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.; «Порядку вилучення біологічних об'єктів у померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню для наукових цілей» (2018). Повнота викладення автором методів досліджень є цілком достатньою для оцінки їх сучасності, обґрунтованості вибору цих методів з точки зору виконання поставлених завдань, можливості їх відтворення та статистичної обробки отриманих результатів.

Третій розділ присвячений дослідженню печінки новонароджених від здорових матерів. Дану досліджувану групу склали 15 випадків автопсій доношених новонароджених дітей від здорових матерів з фізіологічним перебігом вагітності. Діти загинули від інтранатальної асфіксії або ішемічно-гіпоксичного ураження ЦНС за рахунок важкої черепно-мозкової травми або передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в пологах. Отримані дані були використані в якості групи контролю при вивченні патоморфологічних особливостей печінки новонароджених і дітей віком до 1 року, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів.

У четвертому розділі дисертаційної роботи наводяться результати дослідження печінки доношених мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. Дану досліджувану групу склали 17 випадків автопсій доношених мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. Причиною смерті мертвонароджених було передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у пологах. Під час дослідження було виявлено, що біомаркери фіброзу печінки APRI і FIB-4 підтверджували морфометричні дані підвищення рівня стромального компоненту печінки.

П'ятий розділ описує морфологічне дослідження печінки дітей віком до 6 місяців від ВІЛ-інфікованих матерів. Дану досліджувану групу склали

28 випадків автопсій дітей віком до 6 місяців, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Діти загинули від опортуністичних інфекцій за рахунок гострої легенево-серцевої недостатності. Під час мікроскопічного та морфометричного дослідження паренхіматозного компоненту печінки було виявлено ознаки зниження регенераторної активності гепатоцитів на тлі початкового жирового гепатозу та стеатогепатита. Також було виявлено значне зниження паренхіматозного та значне підвищення стромального компонентів печінки. Дослідження біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4 також підтвердило морфометричні дані підвищення рівня стромального компоненту печінки.

Шостий розділ містить дані, щодо морфологічного дослідження печінки дітей віком 6-12 місяців від ВІЛ-інфікованих матерів. Дану досліджувану групу склали 29 випадків автопсій дітей віком від 6 до 12 місяців, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Діти загинули від опортуністичних інфекцій за рахунок гострої легенево-серцевої недостатності. Мікроскопічне та морфометричне дослідження паренхіматозного компоненту печінки виявило ознаки різкого зниження регенераторної активності гепатоцитів на тлі початкового жирового гепатозу та стеатогепатита. Морфометричне дослідження печінки з підрахунком процентного співвідношення паренхіми та строми виявило різке зниження паренхіматозного та різке підвищення стромального компонентів печінки. У свою чергу дослідження біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4 підтвердило морфометричні дані підвищення рівня стромального компоненту печінки.

Розділ обговорення отриманих результатів змістовний, легко читається, послідовно описує основні положення дисертації та результати досліджень. Автор аналізує власні дані, проводить паралелі з літературними даними, підходячи до висновків.

Висновки конкретні, об'єктивні та повністю витікають з результатів

проведеного дослідження. Практичні рекомендації також цілком впливають зі змісту роботи та вдало відображають практичні наробки автора. Список використаних джерел свідчить про те, що під час роботи було проаналізовано сучасні результати наукових досліджень.

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

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Виявлення впливу патології матері на розвиток організму плода та новонародженого» (Державний реєстраційний номер 0120U102023).

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Автором всебічно проаналізовано стан проблеми патоморфологічних особливостей печінки новонароджених і дітей віком до 1 року, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Обґрунтованість наукових положень, представлених в роботі, підтверджується висновками та практичними рекомендаціями, що логічно витікають з суті роботи та відповідають поставленим завданням. За глибиною проведених досліджень і вирішених завдань, дисертаційна робота має реальну наукову та практичну цінність. Достатня для статистичної обробки кількість досліджуваного матеріалу (89 випадків автопсій) дозволяє вважати отримані результати достовірними. В роботі використовувалися сучасні методи дослідження й адекватні методи математично-статистичного аналізу.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна

Основні наукові результати та висновки дисертації висвітлені у публікаціях автора, а саме: 1 стаття у фаховому виданні України категорії Б, 3 статті у закордонних наукових журналах включених до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, а також представлені у вигляді доповідей на міжнародних симпозіумах та наукових конференціях.

Проведене дисертантом дослідження характеризується достатньою науковою новизною. За наведеними даними автора, вже на момент народження, паренхіматозний компонент печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів демонстрував ознаки його редукції, а по мірі дорослішання дітей додавалися ознаки зниження рівня регенераторної активності гепатоцитів, прогресивний жировий гепатоз і стеатогепатит. Також, гепатоцити дітей від ВІЛ-інфікованих матерів перебували в стані важкого енергодефіциту за рахунок пошкодження та виснаження їхніх мітохондрій. Також, на момент народження, в крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів реєструвалася анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфопенія і підвищення ШОЕ, які прогресували по мірі дорослішання дітей. Також, в крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів вже на момент народження реєструвалися підвищення рівня печінкових ензимів і білірубину, які продовжували підвищуватися по мірі дорослішання дітей, тим самим вказуючи на прогресивне важке пошкодження гепатоцитів. Рівень альбуміну в крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів був знижений вже на момент народження та продовжував падати по мірі дорослішання дітей, тим самим вказуючи на прогресивне пригнічення синтетичної функції гепатоцитів.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Результати дослідження Панова С.І. вирішують актуальне наукове завдання – завдяки результатам якого сформульовані практичні рекомендації. Результати показали, що гепатобіліарна система плоду піддається негативному впливу материнської ВІЛ-інфекції у всіх випадках і це необхідно враховувати як на допологовому, так і на післяпологовому етапах ведення таких дітей.

У педіатричній практиці необхідно проводити диспансерний нагляд дітей від ВІЛ-інфікованих матерів з урахуванням вже наявної патології печінки та систематично проводити дослідження загального аналізу крові, печінкової метаболічної панелі та біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4.

У патоморфологічній практиці результати клініко-морфологічного дослідження печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів можуть використовуватися в якості діагностичного алгоритму при виявленні та оцінці ступеня тяжкості патології гепатобіліарної системи новонароджених і дітей до 1 року від матерів з ВІЛ-моно-інфекцією.

7. Дотримання академічної доброчесності

За результатами аналізу дисертаційної роботи та публікацій автора фактів академічної недоброчесності, плагіату, самоплагіату, фальсифікації даних не встановлено.

8. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Структура та зміст дисертації відповідає вимогам МОН України. Дисертаційний матеріал викладено послідовно та логічно. Сформульовані наукові положення є доказовими.

Принципових недоліків немає, серед зауважень можу відмітити поодинокі орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки в невеликій кількості у тексті, які не впливають на загальне враження від дисертаційної роботи Панова С.І..

У порядку дискусії хотілося б одержати відповідь на такі запитання:

1. Як Ви оцінювали регенераторну активність печінки?
2. Що Ви можете сказати про процес фіброгенезу печінки у Вашому дослідженні?

9. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Панова Станіслава Ігоровича на тему «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», за своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів та їх теоретичним значенням, слід кваліфікувати як завершену науково-дослідну роботу, яка містить нові науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують

поставлену наукову задачу.

Робота повністю відповідає вимогам щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня доктора філософії, згідно «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341). Таким чином, Панов Станіслав Ігорович повною мірою заслуговує на присудження йому ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Доцент кафедри гістології, цитології,
ембріології та патологічної морфології
з курсом судової медицини Одеського
національного медичного університету
кандидат медичних наук, доцент

Маріанна ЛИТВИНЕНКО

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 08:47:59 26.01.2024

Назва файлу з підписом: Литвиненко-Панов-Відгук.pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 175.3 КБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Литвиненко-Панов-Відгук.pdf

Розмір файлу без підпису: 185.8 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Литвиненко Маріанна Валеріївна

П.І.Б.: Литвиненко Маріанна Валеріївна

Країна: Україна

РНОКПП: 2819712706

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 08:47:58 26.01.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000AB3717007010E701

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2023.12.21 13:00

Голові разової спеціалізованої
вченої ради Харківського
національного університету імені
В.Н. Каразіна
доктору медичних наук, професору
Миколі ПОПОВУ
61022, Харків, майдан Свободи, 4

ВІДГУК

офіційного рецензента - доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Проценко Олени Сергіївни на дисертацію Панова Станіслава Ігоровича на тему: «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів» подану до Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Актуальність теми дисертаційного дослідження. На сьогоднішній день доведено, що ВІЛ індукує апоптоз гепатоцитів, однак, поки не зрозуміло, що саме викликає активацію проапоптотичних процесів і вивільнення прозапальних цитокінів гепатоцитами – сама по собі внутрішньоклітинна реплікація ВІЛ, або сам факт взаємодії гепатоцитів з антигенами ВІЛ. Глікопротеїни ВІЛ стимулюють експресію гепатоцитами фактора некрозу пухлин-асоційованого-ліганда-індуктора апоптозу, який запускає апоптоз, а вірусний gp120 активує продукцію та вивільнення гепатоцитами інтерлейкіну-8, який є основним медіатором запалення печінки, тим самим виконуючи функцію потужних стимуляторів хронічного запалення печінки з подальшим розвитком фіброзу. Докази ВІЛ-специфічного апоптозу гепатоцитів *in vivo* були отримані при проведенні експериментів на моделях гуманізованих мишей, що дозволило детально вивчити імунопатогенез ВІЛ-індукованого апоптозу гепатоцитів у людини. Моделювання ВІЛ у гуманізованих мишей відтворює множинні компоненти пошкодження печінки у ВІЛ-інфікованих людей, що включають: ВІЛ-

індуковане виснаження популяції CD₄-лімфоцитів в печінці; зниження рівня продукції альбуміну; хронічну імунну активацію печінки; некроз і апоптоз гепатоцитів; відновлення синтетичної функції печінки після призначення антиретровірусної терапії. У сукупності, ці дані вказують на те, що гепатоцити можуть служити «тихим» резервуаром ВІЛ-інфекції. Крім цього, було виявлено, що гепатоцити можуть пов'язувати та інтерналізувати віріони ВІЛ, а також передавати мембрано-асоційований вірус CD₄-лімфоцитам печінки, використовуючи ICAM-1/LFA-1-залежний механізм міжклітинної взаємодії. Також, група авторів, які вивчають взаємодію ВІЛ з компонентами печінки помітили, що апоптотичні тільця гепатоцитів з видаленими поверхневими структурами все ще можуть інфікувати сусідні CD₄-клітини, що вказує на те, що ВІЛ не завжди прикріплюється тільки до мембрани гепатоцитів, але й проникає всередину клітини. Такий міжклітинний обмін віріонами, в свою чергу, може сприяти поширенню вірусу по всій тканині печінки та в організмі в цілому. Крім того, ВІЛ-інфіковані гепатоцити можуть взаємодіяти з НК-клітинами, які широко представлені в печінці, та продуктивно інфікувати їх.

Але, незважаючи на велику кількість даних стосовно патологічних процесів на тлі ВІЛ, у світовій літературі визначається суттєвий брак досліджень присвячених морфологічній картині печінки у дітей раннього віку на тлі ВІЛ-інфекції.

Отже, тема дисертаційного дослідження Панова Станіслава Ігоровича, на меті якого було вивчення морфометричних показників стромально-паренхіматозного компоненту печінки новонароджених на тлі ВІЛ-інфекції матері, має вагомое теоретичне та практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Виявлення

впливу патології матері на розвиток організму плода та новонародженого» (Державний реєстраційний номер 0117U004838), одним з виконавців якої є здобувач.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації. Здобувач ступеня доктора філософії Панов С.І. поставив перед собою мету вивчити морфологічні особливості гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів. Для досягнення мети було сформульовано 9 чітких, добре аргументованих конкретних завдань. Дослідження ґрунтується на вивченні 89 випадків автопсій мертвонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів та дітей віком до 1 року, які народилися від ВІЛ-моно-інфікованих матерів, та автопсій новонароджених дітей з терміном гестації 37-40 тижнів, які народилися від здорових матерів, що дозволило провести обґрунтований статистичний аналіз. Науково-методичний рівень проведеного дослідження достатньо високий, в роботі використані сучасні інформативні методи дослідження, серед яких: макроскопічний, органометричний, гістологічний, гістохімічний, імуногістохімічний, морфометричний та статистичний. Дослідження матеріалу автопсій проводилося відповідно до вимог «Інструкції про проведення розтинів» (Наказ МОЗ України № 6 від 17.01.1995); відповідно до вимог, норм та типових положень з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.; «Порядку вилучення біологічних об'єктів у померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню для наукових цілей» (2018). Статистична обробка результатів проводилася за допомогою стандартного пакета статистичних програм «STATISTICA 10.0» та «MS Excel». Для отриманих показників обчислювали середнє арифметичне (M) та стандартну помилку середнього (m). Для оцінки ступеня достовірності відмінностей між групами використовували U-критерій Манна-Уїтні.

Дисертаційне дослідження Панова Станіслава Ігоровича виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення та висновки, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів та є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше доведено, що ВІЛ-інфекція матері має суттєвий негативний вплив на гепатобіліарну систему плоду та подальше життя дитини.

Встановлено, що при материнської ВІЛ-інфекції відбувається затримка внутрішньоутробного розвитку плода.

Визначено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в крові прогресує анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфопенія зі значним зниженням рівня CD4-лімфоцитів та різке підвищення ШОЕ.

Доведено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в крові прогресує підвищення рівнів печінкових ензимів, білірубіну та відбувається прогресивне зниження рівня альбуміну.

З'ясовано, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у паренхіматозному компоненті печінки реєструються ознаки його редукції, підвищення з подальшим зниженням рівня регенераторної активності гепатоцитів, прогресивний жировий гепатоз та стеатогепатит.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів у стромальному компоненті печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів відбувається його прогресивне розростання та колагенізація.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів непаренхіматозні клітини печінки демонструють

ознаки їхньої редукції, проліферації та гіперактивації (зірчасті клітини печінки), і проліферації (дендритні клітини).

Була визначена та аргументована важлива діагностична значущість біомаркерів фіброзу печінки APRI та FIB-4, які дозволили ефективно встановити наявність і відстежити динаміку розвитку фібротичних змін печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів.

Встановлено, що з моменту народження і по мірі дорослішання дітей від ВІЛ-інфікованих матерів в гепатоцитах відбувалося прогресивне пошкодження мітохондрій у вигляді їх гіперплазії зі зміною форми (подовження, балонізація, химерні форми), гіпертрофії (мегамітохондрії), збільшення кількості щільних гранул, конденсації матриксу, втрати крист, появи ниткоподібного та кристалічного матеріалу всередині них.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів дослідження. Встановлені здобувачем наукові положення мають важливе значення для сучасної медицини, зокрема, для оптимізації ведення таких дітей, як на допологовому, так і на післяпологовому етапах. У педіатричній практиці, де необхідно проводити диспансерний нагляд дітей від ВІЛ-інфікованих матерів з урахуванням вже наявної патології печінки та систематично проводити дослідження загального аналізу крові, печінкової метаболічної панелі та біомаркерів фіброзу печінки APRI і FIB-4. А також у патоморфологічній практиці, де результати клініко-морфологічного дослідження печінки дітей від ВІЛ-інфікованих матерів можуть використовуватися в якості діагностичного алгоритму при виявленні та оцінці ступеня тяжкості патології гепатобіліарної системи новонароджених і дітей до 1 року від матерів з ВІЛ-моно-інфекцією.

Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності. У дисертаційній роботі Панова Станіслава Ігоровича на тему «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів» не встановлено ознак академічного плагіату,

фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 4 статті, серед яких 1 – у фаховому науковому виданні України категорії Б, 3 – видані у закордонних журналах, що включені до наукометричної бази «Scopus», 3 – у збірниках матеріалів конгресів та наукових конференцій.

Зміст дисертації, її завершеність в цілому. Дисертаційна робота побудована та оформлена згідно чинних рекомендацій, відповідно до вимог Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341; в ній наявні усі необхідні структурні елементи. Дисертацію викладено українською мовою на 191 сторінці. Робота побудована за традиційною схемою, містить анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, висновки, практичні рекомендації. Рукопис містить список цитованої літератури, до якого входять 252 літературних джерела, з яких 226 кирилицею та 26 латиницею, ілюстрована 13 таблицями, 60 рисунками.

Дисертаційна робота починається з анотації, написаною державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни і практичного значення. У вступі автор всебічно обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення, формулює мету та завдання дослідження.

В огляді літератури автором проаналізовано сучасні данні щодо стану проблеми ВІЛ-інфекції, яка вражає всі верстви населення, людей будь-якої статі і віку, включаючи плодів і новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. Автор зазначає увагу, що з огляду на те, що серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів переважають дорослі, в науковій літературі простежується очевидний дефіцит даних щодо новонароджених та дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Розділ викладений на 25-ти сторінках, містить 4 підрозділи, містить 2 таблиці.

В другому розділі дисертації «Матеріали і методи дослідження» представлено дизайн дослідження, характеристики досліджуваних груп, визначені критерії розподілу за групами. Ретельно описані методи, що застосовувалися в дисертаційній роботі, представлені методи статистичної обробки отриманих результатів. Використані в роботі методи дозволяють у повному обсязі розв'язати поставлені завдання. Розділ включає 2 підрозділи та викладений на 10-ти сторінках, містить 1 таблицю.

Третій розділ демонструє результати власних досліджень Панова С.І., а саме – отримані клінічні, морфологічні та морфометричні дані нормальної печінки, які були використані в якості групи контролю при вивченні патоморфологічних особливостей печінки новонароджених і дітей віком до 1 року, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Розділ викладений на 10-ти сторінках, ілюстрований 12-ма рисунками.

Четвертий розділ присвячений морфологічному дослідженню печінки доношених мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. Розділ викладено на 11-ти сторінках. Матеріал проілюстровано 12-ма рисунками.

П'ятий розділ дисертаційної роботи послідовно продовжує морфологічне дослідження печінки, наступної досліджуваної групи, дітей віком до 6 місяців народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Розділ включає 12 мікрофотографій та викладений на 12-ти сторінках.

У шостому розділі дисертації обговорюються результати

морфологічного дослідження печінки дітей віком 6 – 12 місяців народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Викладений на 12-ти сторінках та включає 12 мікрофотографій.

Наприкінці кожного з розділів, що відбивають результати власних досліджень, присутні проміжні висновки та наведено перелік публікацій Панова С.І., що висвітлюють результати відповідно до кожного розділу.

Сьомий розділ присвячено аналізу та узагальнення всіх результатів дослідження. Узагальнення є науково обґрунтованим, продуманим, структурно впорядкованим та аргументованим. Розділ містить 36 сторінок, ілюстрований 10-ю таблицями та 13-ма рисунками.

Сформульовані висновки у кількості 9-ти пунктів, які є обґрунтованими і цілком відповідають меті та завданням дослідження, висвітлюючи основні положення роботи.

Наприкінці роботи є додатки, що включають відомості про апробацію результатів дисертації, перелік опублікованих праць, протоколи досліджень.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. До дисертаційної роботи принципів зауважень немає. Мають місце незначні недоліки, а також окремі технічні помилки, некоректні вирази. Проте, вони не є суттєвими і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. Однак у порядку дискусії бажано почути відповідь на питання:

- Як Ви оцінювали регенераторну активність печінки?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота *Панова Станіслава Ігоровича* на тему «Патологічна анатомія гепатобіліарної системи новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів», що виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Шерстюка Сергія Олексійовича, є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримано принципово нові результати, що розв'язують конкретне завдання патологічної анатомії, а саме – вивчити морфологічні особливості гепатобіліарної системи

новонароджених та дітей віком до 1 року від ВІЛ-інфікованих матерів. Щодо своєї актуальності, методичного рівня, обсягу виконаного дослідження, наукової новизни, обґрунтованості результатів, глибини аналізу, логічності висновків та доцільності практичних рекомендацій, дисертаційна робота, яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), робота повністю відповідає вимогам щодо дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня доктора філософії, згідно «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341). Дисертант, Панов Станіслав Ігорович, з урахуванням виконання у повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

завідувачка кафедри загальної
та клінічної патології медичного
факультету Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна,
доктор медичних наук, професор

Олена ПРОЦЕНКО

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:01:21 26.01.2024

Назва файлу з підписом: Проценко-Панов-Відгук.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 150.5 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Проценко-Панов-Відгук.pdf
Розмір файлу без підпису: 158.9 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Проценко Олена Сергіївна
П.І.Б.: Проценко Олена Сергіївна
Країна: Україна

РНОКПП: 2225112067

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:01:18 26.01.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF97040000004CD4E900A1BAE701

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2023.12.21 13:00