Рішення

щодо присудження наукового ступеня доктора наук

Спеціалізована вчена рада з присудження наукового ступеня доктора наук Д 64.600.03 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України прийняла рішення про присудження наукового ступеня доктора медичних наук **Тюлєнєвій Олені Анатоліївні** на підставі прилюдного захисту докторської дисертації **«Патоморфологія матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних»** у вигляді рукопису, за спеціальністю **14.03.02 – патологічна анатомія**

«16» жовтня 2024 р., протокол № 4.

Тюлєнєва Олена Анатоліївна, 1977 року народження, громадянка України, освіта вища медична: у 2001 році закінчила Буковинську державну медичну академію МОЗ України, м. Чернівці, за спеціальністю «Лікувальна справа» та здобула кваліфікацію лікар.

Кандидат медичних наук зі спеціальності «патологічна анатомія» з 2009 р., доцент кафедри патоморфології та судової медицини з 2011 р.

Працює доцентом кафедри патологічної анатомії в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України, м. Чернівці, з 2010 р. до теперішнього часу.

Докторська дисертація виконана на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці.

Рекомендовано до захисту 27 вересня 2023 року.

Здобувач має 46 наукових публікацій за темою дисертації, у тому числі: 22 статті, з них – 3 статті у закордонних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 15 – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (3 статті є одноосібними), 4 статті в індексованих періодичних наукових журналах закордоном, 22 тез у збірниках матеріалів міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій, 1 методичні рекомендації МОЗ України. Отримано 1 патент на корисну модель.

Опоненти:

Дядик Олена Олександрівна, доктор медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, професор кафедри патоморфології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), завідувачка кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини, дала позитивний відгук із зауваженнями:

«суттєвих зауважень по суті роботи та її оформленню немає. Варто звернути увагу на наявність поодиноких стилістичних неточностей та помилок друку. Окремі рисунки мають ефект він'єтування (затемнення на краях). Висловлені зауваження жодним чином не впливають на загальну високу оцінку роботи».

Ситнікова Варвара Олександрівна, доктор медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, професор кафедри патологічної анатомії, Одеський національний медичний університет МОЗ України, завідувачка кафедри гістології, цитології, ембріології та патологічної морфології з курсом судової медицини, дала позитивний відгук без зауважень («Принципових зауважень щодо структури і змісту дисертації та реферату не визначено»).

Мирошниченко Михайло Сергійович, доктор медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, професор кафедри патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна, дав позитивний відгук без зауважень («Під час ознайомлення з дисертаційною роботою … не виникло принципових зауважень щодо змісту, структури та її оформлення»).

На докторську дисертацію та реферат надійшли відгуки від:

- засл. лікар України, д.мед.н., проф. **Прокопюк О.С.**, заст. директора з наукової роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, відгук позитивний, без зауважень;

- член-кор. НАМНУ, д.мед.н., проф. **Задорожноъ Т.Д.**, завідувачки лабораторії патоморфології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (колишній ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»), відгук позитивний, із зауваженням щодо використання авторкою «терміну «плацентарна недостатність» з виділенням матково-плацентарної, плацентарної і фетоплацентарної форм хронічної плацентарної недостатності, що не узгоджується із сучасною класифікацією ушкоджень плаценти (Placental classification incorporating the 2014 Amsterdam Placental Workshop Group criteria).

В описі дизайну дослідження дисертантка посилається на згадану класифікацію в частині обґрунтування вибору матково-плацентарної форми недостатності плаценти як критерію у формуванні груп дослідження з метою вивчення її структурної складової у плацентарному ложі матки та визначення морфологічних критеріїв її діагностики при залізодефіцитній анемії вагітних. Беручи до уваги, що дисертаційне дослідження було розпочато до 2014 року, методологічний підхід науковця можна вважати коректним. На підставі поданих авторкою інтерпретації отриманих результатів та обґрунтування концепції механізмів розвитку патології хоріального дерева плаценти у зв'язку із гестаційною незрілістю плацентарного ложа матки при залізодефіцитній анемії, дисертаційну роботу можна вважати своєчасним, оригінальним дослідженням, що відповідає потребам сучасної плацентології».

- д.мед.н., проф. **Гички С.Г.**, завідувача кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України, відгук позитивний, зауважень немає;

- д.мед.н., проф. **Гнатюка М.С.**, завідувача кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, відгук позитивний, зауважень немає;

- засл. діяч науки і техн., д.мед.н., проф. **Гоженка А.І.**, директора ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», відгук позитивний, зауважень немає;

- д.мед.н., проф. **Кіндратів Е.О.**, завідувачки кафедри патологічної

анатомії Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, відгук позитивний, зауважень немає;

- д.мед.н., проф. **Насібулліна Б.А.**, головного наук. співр. відділу фундаментальних досліджень ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», відгук позитивний, зауважень немає;

- д.мед.н., проф. **Романюка А.М.**, завідувача кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, відгук позитивний, зауважень немає;

- д.мед.н., проф. **Сельського П.Р.**, завідувача кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, відгук позитивний, зауважень немає;

- д.мед.н., проф. **Федонюк Л.Я.**, завідувачки кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, відгук позитивний, зауважень немає.

У дискусії взяли участь члени докторської ради:

- проф. Губіна-Вакулік Г.І., д.мед.н. за спеціальністю 14.03.02, без зауважень;

- проф. Старченко І.І., д.мед.н. за спеціальністю 14.03.02, без зауважень;

- проф. Проценко О.С., д.мед.н. за спеціальністю 14.03.02, без зауважень;

- проф. Маракушин Д.І., д.мед.н. за спеціальністю 14.03.04, без зауважень;

- проф. Шерстюк С.О., д.мед.н. за спеціальністю 14.03.01, без зауважень;

- проф. Шиян Д.М., д.мед.н. за спеціальністю 14.03.01, без зауважень;

- проф. Ольховський В.О., д.мед.н. за спеціальністю 14.03.01, без зауважень.

При проведенні таємного голосування виявилось, що з 14 членів докторської ради, які взяли участь у голосуванні (з них 4 доктори наук за профілем дисертації), проголосували:

«За» – 14 членів докторської ради,

«Проти» – немає,

недійсних бюлетенів – немає.

ВИСНОВОК
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03

1. Найсуттєвіші наукові результати, які одержані особисто дисертантом

Дисертаційна робота Тюлєнєвої Олени Анатоліївни за темою: «Патоморфологія матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних» є закінченим науковим дослідженням, в якому подано теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуальної наукової проблеми патоморфології – удосконалення патоморфологічної діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних шляхом узагальнення власних результатів патоморфологічного дослідження матково-плацентарної ділянки, міометрію та хоріону з розробкою концепції механізмів розвитку матково-плацентарної форми недостатності плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних.

Виконане дисертантом дослідження є актуальним і відповідає вимогам сучасної патологічної анатомії та практичної медицини.

Для комплексної морфологічної оцінки матеріалу матково-плацентарної ділянки, міометрію і плацентарної тканини застосовані органометричні, загальногістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні (цифрова комп'ютерна гістостереометрія, цифрова комп'ютерна мікроденситометрія, цифрова комп'ютерна мікроспектрометрія), ультрасонометричні, статистичні методи дослідження; клінічний аналіз перебігу вагітності.

Вперше встановлено, що залізодефіцитна анемія спричиняє в матково-плацентарній ділянці ознаки гестаційної незрілості у вигляді відсутності адекватних терміну вагітності перебудов стінок спіральних артерій, недостатності розвитку венозних судин та застійних явищ на рівні мікроциркуляторного русла, вираженість яких узгоджується зі ступенем анемії. Із використанням імуногістохімічної методики на віментин у стінках судин,

децидуальній тканині, міометрії у проєкції плацентарного ложа та у фокусах новоутворення судин вперше встановлені морфологічні прояви матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних.

У дослідженні вперше застосована імуногістохімічна методика на фактор von Willebrand на біоптатах матково-плацентарної ділянки та міометрію, яка методологічно дозволила оцінити процеси неоангіогенезу, васкулогенезу, ендотеліальну дисфункцію диференційовано у різних типах кровоносних судин, процеси раннього та пізнього тромбоутворення, гестаційної перебудови спіральних артерій, утворення фібриноїду у матково-плацентарній ділянці і міометрії. Відповідно до проведеного аналізу імуноекспресії віментину і фактору von Willebrand вперше встановлено, що морфологічними передумовами розвитку матково-плацентарної форми недостатності плаценти при гестації на фоні залізодефіцитної анемії є дефіцит венозних судин стінки матки в ділянці плацентації і недостатність розвитку системи венозного відтоку від матково-плацентарного комплексу. Висунуто гіпотезу, що виявлення підсиленої імуногістохімічної експресії фактору von Willebrand як маркера можливого тромбоутворення в судинах матково-плацентарного контуру кровообігу та інтервільозному просторі при залізодефіцитній анемії вагітних, слід розцінювати як передумови до запуску каскаду патологічних реакцій та розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних з порушенням тонусу міометрія.

У роботі вперше здійснено оцінку цитотрофобластичної інвазії шляхом імуногістохімічного дослідження процесів регуляції чисельності клітин екстравільозного трофобласта (проліферації і апоптозу) та його «інвазивної спроможності» шляхом імуновізуалізації металопротеїназ диференційовано у клітинах внутрішньосудинної (ендотелійзаміщуючої) та позасудинної фракцій. Вперше ідентифікацію інвазивного цитотрофобласта в матково-плацентарній ділянці здійснено шляхом поєднання методик з імуногістохімічного визначення плацентарного лактогену та протеїну Bcl-2.

На підставі імуногістохімічного дослідження вмісту і розподілу протеїнів Bax, Bcl-2, Ki 67, матриксних металопротеїназ 2 і 9 у клітинах екстравільозного

цитотрофобласта, вперше встановлені клітинні та молекулярні механізми порушень гестаційної трансформації та особливості реалізації компенсаторних реакцій у матково-плацентарні ділянці і міометрії залежно від ступеня залізодефіцитної анемії вагітних.

У дослідженні вперше проаналізовано рівень обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків в ендотелії судин різних типів, екстравільозному цитотрофобласті, фібриноїді, лейоміоцитах матково-плацентарної ділянки та міометрію, а також у структурах хоріальних ворсинок плаценти.

Проведені морфологічні дослідження дозволили вперше сформулювати концепцію морфогенезу матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних: гемодинамічні порушення, обумовлені неповноцінною гестаційною перебудовою судин матково-плацентарної ділянки та міометрію, спричиняють неадекватну перфузію інтервільозного простору, плацентарну ішемію та оксидативний стрес, поглиблюючи ендотеліальну дисфункцію, яка в умовах залізодефіциту сприяє різкому обмеженню проліферативного потенціалу інвазивного цитотрофобласта, який забезпечує гестаційну зрілість плацентарного ложа матки.

У результаті вивчення органного рівня організації посліду, в гестаційному аспекті відсоткового співвідношення різних типів хоріальних ворсинок плаценти, імуногістохімічного дослідження продукції плацентарного лактогену та активності плацентарної лужної фосфатази доведено, що хронічна плацентарна недостатність при залізодефіцитній анемії вагітних характеризується гальмуванням розвитку хоріальних ворсинок плаценти і має вторинний характер стосовно гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки.

Вперше запропоновані морфологічні критерії діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних: встановлення морфологічних ознак гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки, гемодинамічних розладів, посиленого

відкладання фібриноїду в інтервільозному просторі, гальмування розвитку хоріальних ворсинок плаценти.

2. Оцінка достовірності та новизни наукового дослідження

Достовірність основних положень і висновків, викладених у дисертації, підтверджується наявністю первинної документації, журналів реєстрації показників визначень, таблиць з результатами статистичної обробки. Наукові положення, висновки, рекомендації обґрунтовані достатнім обсягом матеріалу (досліджено біоптати матково-плацентарної ділянки, підлягаючого міометрію та плацент 140 спостережень, отримані під час операцій кесарського розтину, які проводилися на базі акушерського відділення міського центру ОХМАТДИТ Кам'янець-Подільської міської лікарні № 1 з 2013 по 2018 рр). Застосований дисертантом комплекс досліджень включав як класичні, так і сучасні морфологічні методи. Проведені автором дослідження відповідають меті, а застосовані методи дослідження адекватні поставленим завданням. Усі методи дослідження за якісними та кількісними показниками відповідають вимогам метрологічного забезпечення наукової праці та дозволили автору вирішити завдання роботи. Отримані дані оброблено методами математичної статистики, що дозволило авторові зробити обґрунтовані висновки.

Результати дослідження проаналізовано з використанням даних достатнього обсягу вітчизняної та зарубіжної літератури. Обговорення отриманих результатів проведено із залученням досягнень не тільки патологічної анатомії, але й інших розділів медицини. Комісією Буковинського державного медичного університету проведено перевірку первинної документації, у результаті якої з'ясовано, що матеріали дослідження повністю відповідають вимогам щодо оформлення документації при виконанні докторської дисертації, що відображено в довідці про стан первинної документації від 01.05.2023 р. Кількісні вимірювання отримані на апаратурі, яка пройшла державний метрологічний контроль (нормоконтроль рукопису № 65 від 26.04.2023 р., метрологічна експертиза № 123 від 26.04.2023 р.). Наукові положення, висновки та практичні рекомендації повністю науково обґрунтовані статистично достовірними даними і логічно випливають із отриманих

фактичних результатів.

За висновком комісії з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень (клінічних) Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці), (протокол № 6 від 16.03.2023 р.), усі дослідження клінічного матеріалу виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали у відповідності до конкретних завдань певного фрагменту дослідження. За допомогою кластерного аналізу вихідних об'єктивних даних визначали ступені тяжкості ЗДАВ та формували групи дослідження. Для параметричних даних перевірку гіпотези про нормальність розподілу кількісних ознак в групах проводили за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі. Використовували параметричні методи статистичного аналізу: непарний та парний двосторонні критерії Стьюдента, параметричний однофакторний дисперсійний аналіз, для множинних порівнянь – критерій Ньюмена-Кейлса, для аналізу зв'язків застосовували бінарний лінійний кореляційний аналіз за Пірсоном, множинний лінійний кореляційний аналіз, бінарний лінійний регресійний аналіз. Непараметричні методи статистики були використані у випадках відхилення гіпотези про нормальність розподілу даних у вибірках, а також при малочисельних вибірках: критерій Манна-Вітні, парний критерій Вілкоксона, непараметричний дисперсійний аналіз за Краскелом-Уоллісом, нелінійний бінарний та множинний кореляційний аналіз. Для встановлення розбіжностей між відсотковим відображенням частоти певної ознаки серед двох статистичних вибірок використовували спеціальний статистичний метод – кутове фі-перетворення Фішера. З метою з'ясування можливого впливу залізодефіцитної анемії на різні структури матково-плацентарної ділянки, міометрію та плаценти, використовувався дисперсійний аналіз з обрахуванням сили впливу фактора за

методом Снедекора. Статистичні розрахунки виконували у середовищі вільної для використання ліцензійної копії комп'ютерної програми Paleontological Statistics (PAST) v4.05. (Hammer Ø. PAST: Paleontological Statistics, Version 4.05. 2021). Статистичні процедури, не передбачені у вказаному ресурсі, здійснені у середовищі комп'ютерної програми Microsoft Excel 2010 шляхом програмування відповідних алгоритмів обчислень.

3. Значення для теорії та практики

Теоретична і практична цінність роботи полягає в тому, що одержані автором дані доповнюють і розширюють існуючі уявлення про розвиток та формування матково-плацентарної форми недостатності плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних. Проведені дослідження дозволили отримати результати, що визначили особливості структурної складової матково-плацентарної форми недостатності плаценти, дозволили з'ясувати механізми розвитку гестаційної незрілості матково-плацентарної ділянки і міометрію в умовах залізодефіциту. Пріоритетність дослідження підтверджена патентом на корисну модель «Спосіб біопсії матково-плацентарної ділянки та міометрію» та методичними рекомендаціями «Морфологічне визначення гестаційного терміну хоріального дерева та матково-плацентарної ділянки посліду» (51.16/162.16) МОЗ України.

Результати роботи впроваджено у практичну та наукову діяльність 14 вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів МОЗ України, 3 академій післядипломної освіти МОЗ України та установ сфери охорони здоров'я України. Також результати дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес, науково-дослідницьку та клінічну роботу кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, кафедри патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету.

4. Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження

Дисертантом розроблені критерії зрілості матково-плацентарної ділянки та хоріального дерева плаценти, морфологічні параметри діагностики матково-плацентарної форми хронічної плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних, які можуть бути рекомендовані як інструмент у практичній роботі патогістологів.

Отримані в дисертаційній роботі дані щодо морфологічних характеристик матково-плацентарної ділянки, міометрію у її проєкції та хоріону при фізіологічній вагітності можуть бути використані в учбовому процесі в медичних закладах вищої освіти на кафедрах анатомії людини, гістології, а дані, що розкривають морфогенез гестаційної незрілості плацентарного ложа матки в умовах залізодефіциту, компенсаторних реакцій та розвитку матково-плацентарної форми хронічної недостатності плаценти – при навчанні студентів на кафедрі патологічної анатомії, акушерства і гінекології, кафедрах педіатричного профілю. Також результати проведеного дослідження можуть бути корисними для медичної спільноти при написанні навчально-методичної та наукової літератури.

Таким чином, дисертаційна робота Тюлєнєвої Олени Анатоліївни «Патоморфологія матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеним самостійним кваліфікаційним науковим дослідженням, в якому містяться результати проведених дисертантом досліджень, на основі яких отримано нові науково обґрунтовані дані, які мають істотне теоретичне та практичне значення, що повністю відповідає пунктами 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р., наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація 14.03.02 –

патологічна анатомія.

На підставі результатів таємного голосування та прийнятого висновку докторська рада присуджує Тюлєнєвій Олені Анатоліївні науковий ступінь доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Головуючий на засіданні
спеціалізованої вченої ради
з присудження наукового ступеня
доктора наук Д 64.600.03 Олена ПАВЛОВА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
№01898866

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
з присудження наукового ступеня
доктора наук Д 64.600.03 Оксана ПЛІТЕНЬ

« 16 » жовтня 2024 р.