

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Побеленського Костянтина Олеговича

«Кріодеструкція щитоподібної залози з дифузною гіперплазією на фоні артеріальної гіпертензії (експериментальне дослідження)», подану до захисту на здобуття вченого ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина в спеціалізовану вчену раду ДФ 64.242.006 при Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України

Актуальність обраної теми.

Патологія ендокринної системи посідає одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності населення України, причому розлади щитоподібної залози складають близько 50% від загальної кількості захворювань. У той же час, за даними «Загальнонаціонального дослідження для вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань», у 2019 році 40% населення України мали підвищений рівень артеріального тиску чи артеріальну гіпертензію. Оскільки як гіпо- так й гіпертиреоз є фактором ризику виникнення гіпертензії, це підвищує відсоток пацієнтів, що мають поєднану патологію. Отже, проблема операційних втручань на щитоподібній залозі у пацієнтів з артеріальною гіпертензією є актуальною та потребує окремого дослідження.

При хірургічному втручанні на щитоподібній залозі ризик ускладнень складає до 10%, отже пошук нових малоінвазивних хірургічних методів лікування є актуальним та своєчасним.

З огляду на це, дисертаційна робота Побеленського К.О., в якій представлено експериментальне застосування методу кріоабляції у хірургії щитоподібної залози з дифузною гіперплазією на фоні артеріальної гіпертензії є актуальною для сучасної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Подана до захисту дисертаційна робота виконана в рамках

відомчих науково-дослідних робіт відділу кріоендокринології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України «Властивості кріоконсервованих первинних культур клітин ендокринних залоз неонатальних тварин *in vitro* та *in vivo* при трансплантації» (шифр – 2.2.6.104, № державної реєстрації – 0116U003494, 2016-2020, науковий керівник НДР д.б.н., проф. Бондаренко Т.П.); «Морфофункціональні характеристики, кріоконсервування та терапевтичний потенціал 2D- і 3D-культур клітин, отриманих з похідних нервового гребеня» (шифр – 2.2.6.134, № державної реєстрації – 0121U100, 2021-2025, науковий керівник НДР д.б.н., проф. Бондаренко Т.П.), де автор самостійно виконував окремі розділи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Ступінь обґрунтованості наукових положень, результатів і висновків дисертації, їх достовірність визначається достатньою кількістю проведених досліджень, логічною та взаємопов'язаною структурою роботи, залученням адекватних та сучасних методів дослідження та обробки отриманих результатів.

Представлене дисертаційне дослідження характеризується коректним використанням експериментальних методів досліджень, а саме: хірургічного методу – для кріоабляції та резекції щитоподібної залози; контактної термометрії – для оцінки температурних змін у зразку під час охолодження-нагрівання; ІФА – для визначення рівню гормонів Т3, Т4 та ТТГ; біохімічного аналізу – для визначення рівню сечовини, білірубіну, креатиніну, амінотрансфераз; методу імуногістохімії – для визначення проліферативної активності у тканині щитоподібної залози; гістологічного та морфометричного аналізу – для кількісної оцінки морфологічних змін у тканинах щитоподібної залози, печінки, селезінки, серця та нирок; світлової мікроскопії – для вивчення морфологічних особливостей тканини щитоподібної залози; методів математичної статистики – для статистичного

аналізу результатів досліджень. Все перераховане дозволяє оцінити одержані результати, основні наукові положення та висновки як достовірні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Новизна отриманих результатів сформульована автором у чотирьох основних положеннях, а саме: *уперше встановлено*, що стан артеріальної гіпертензії не впливає на результат кріодеструкції щитоподібної залози у модельній системі на інтактних тваринах. Однак після маніфестації патологічних змін, характерних для ПТУ-індукованих гіперпластичних процесів, спостерігається підвищення стійкості тканини щитоподібної залози гіпертензивних тварин до кріодеструкції. *Уперше визначено* вплив відмінностей у теплофізичних характеристиках патологічно зміненої під дією тиреостатика ПТУ тканини щитоподібної залози на параметри її кріоабляції, а також профіль гістологічних змін щитоподібної залози з дифузною гіперплазією, який спостерігається після кріоабляції за різних режимах кріовпливу. Визначено, що за умов ПТУ-індукованої дифузної гіперплазії тканина щитоподібної залози щурів лінії SHR є більш стійкою до кріовпливу у використаних режимах порівняно з щурами Вістар. *Уперше порівняно* гістологічні ознаки регенеративних процесів у тканині щитоподібної залози після резекції та кріоабляції, на основі чого доведено, що процеси неофолікулогенезу протікають менш активно після кріоабляції, ніж після резекції. *Уперше встановлено*, що ефективність кріодеструкції може бути підвищена за рахунок використання контактного нагрівання тканини у циклі «заморожування-нагрівання».

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані у роботі Побеленського К.О. дані поглиблюють знання про механізми кріопошкодження тканини щитоподібної залози у залежності від її морфологічного стану. Результати дослідження мають практичне значення для визначення оптимального режиму клінічної кріоабляції тканини щитоподібної залози з дифузною гіперплазією на фоні артеріальної гіпертензії. Відтворений

у роботі підхід до посилення розвитку процесів рекристалізації за рахунок контактного нагрівання тканини у циклі «заморожування-нагрівання» може бути застосований для розробки нових технологій кріоабляції та впровадження їх у клінічну практику.

Експериментальні результати щодо оцінки швидкості процесів репаративної регенерації тиреоїдного залишку є цінними для розроблення підходів до створення та стандартизації клінічних протоколів лікування пацієнтів з патологією щитоподібної залози методом кріоабляції.

Для експериментальної медицини є цінними результати щодо відтворення моделі ПТУ-індукованої дифузної гіперплазії на лінії щурів SHR, які досі не застосовувалися з такою метою. Детальне вивчення патоморфологічних змін під впливом ПТУ не тільки у тканині щитоподібної залози, але його системного впливу на інші органи, заслуговують на пильну увагу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Всі матеріали дисертаційної роботи Побеленського К.О. викладені у 16 роботах, з яких 5 статей опубліковано в спеціалізованих виданнях України (2 входить у міжнародну наукометричну базу Scopus), 1 стаття у іноземному виданні країни ЄС/ОЕСР, 10 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати наукових досліджень Побеленського К.О. обговорювались та доповідались на 8 вітчизняних та 2 міжнародних науково-практичних конференціях.

Оцінка змісту дисертації

Структура та обсяг дисертації. Текст дисертаційного дослідження викладено державною мовою у науковому стилі. Зміст дисертації цілком узгоджується з її назвою, метою і завданнями дослідження та відповідає спеціальності 222 «Медицина». Структурно дисертація складається з анотації українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних позначень,

вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів результатів досліджень, узагальнення та обговорення результатів, висновків, переліку використаних джерел та двох додатків. Дисертаційна робота викладена на 166 сторінках друкованого тексту, вона проілюстрована 22 рисунками, 14 мікрофотографіями та 11 таблицями. Список використаних джерел включає 230 найменувань, розміщених на 29 сторінках.

Розділ **Вступ** містить усі необхідні пункти: актуальність проблеми, зв'язок з науковими програмами, мету та завдання роботи, об'єкт і предмет дослідження, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, інформація щодо особистого внеску здобувача, публікацій та апробації результатів дисертації, структури й обсягу роботи. Мета, завдання, об'єкт та предмет дослідження повністю відповідають основним напрямкам роботи.

Зауважень до розділу немає.

У розділі **Огляд літератури** автором надано досить детальний та структурований аналіз сучасних наукових публікацій із досліджуваної проблеми. Автором охарактеризовано патології щитоподібної залози, що супроводжуються артеріальною гіпертензією, проаналізовано сучасні підходи до лікування дифузної гіперплазії щитоподібної залози у клінічній практиці, викладено основні принципи кріохірургії та кріохірургічної техніки, описано досвід використання кріохірургії у клінічній практиці та, зокрема, у лікуванні новоутворень щитоподібної залози.

Зауважень до розділу немає.

У дисертаційному дослідженні автором використані високоінформативні методи досліджень та методи математичної статистики, про що свідчить розділ **«Матеріал та методи дослідження»**. Він складається з 18 підрозділів, в яких детально описано використані лінії експериментальних тварин, реактиви для отримання модельної патології щитоподібної залози, методи дослідження. Окремо потрібно відзначити коректний вибір експериментальних тварин для виконання роботи. Автор використовував

лінійних спонтанно-гіпертензивних щурів SHR, які характеризуються генетично-детермінованими змінами у серцево-судинній системі, близьких до тих, що спостерігаються у людини. У якості нормотензивного контролю використано було щурів Вістар, тому що лінія SHR була отримана з них за допомогою селективного інбридингу. Отже адекватність та широкий спектр застосованих методів дозволили авторів досягти встановленої мети й виконати поставлені завдання, отримати чіткі й достовірні результати, зробити належні висновки.

Зауважень до розділу немає.

У першому розділі власних досліджень автор вивчено специфічну дію антитиреоїдного препарату пропілтіоурацилу у спонтанно-гіпертензивних щурів лінії SHR. Встановлено, що патоморфологічні зміни щитоподібної залози гіпертензивних тварин за умов введення ПТУ протягом 47 днів включають підвищення маси органу в середньому у 5,3 рази; збільшення висоти фолікулярного епітелію на $75,5 \pm 4,3\%$, площі фолікулів на $9,1 \pm 2,3\%$, ядерно-цитоплазматичного відношення тироцитів на $39 \pm 5,4\%$, появу патологічних фолікулів з сосочковими структурами та активацію проліферації фібробластів у стромі органу.

Зауважень до розділу немає.

На основі морфометричного аналізу патоморфологічних характеристик різних органів (серця, нирки, селезінки, печінки) та біохімічних показників крові (АЛТ, АСТ, сечовини, білірубін, креатинін) встановлено системний вплив ПТУ на спонтанно-гіпертензивних щурів. Він виражався у порушенні коронарного кровообігу та розвитку дистрофічних процесів в міокарді (зменшенні площі кардіоміоцитів, пікнозі ядер, зниженні щільності кардіоміоцитів і збільшенні обсягу сполучної тканини); підвищенні середньої площі перерізу центральної артерії, трабекулярних вен та загальної площі венозних синусів селезінки за рахунок розширення просвіту судин та

венозного повнокров'я; патологічних змінах гістологічної структури печінки, венозній гіперемії та зростанні рівнів амінотрансфераз.

Зауважень до розділу немає.

Наступний **розділ** «Визначення режиму кріодеструкції щитоподібної залози з пропілтіоурацил-індукованою дифузною гіперплазією» присвячено встановленню параметрів кріодеструкції тканини щитоподібної залози з дифузною гіперплазією. У результаті порівняльного вивчення температурних змін у зонах проморожування та охолодження були встановлені відмінності між термограмами інтактної та патологічно зміненої під дією ПТУ тканини щитоподібної залози. Це дало змогу визначити, що для обраного типу кріоаплікатора та його конфігурації підвищення ступеню деструкції тканини щитоподібної залози з дифузною гіперплазією у зоні охолодження можливе за рахунок збільшення експозиції кріоаплікатора в середньому у два рази.

Таким чином, автором було визначено оптимальний режим кріоабляції, достатній для глибоких деструктивних змін у тканині щитоподібної залози з дифузною гіперплазією, але непошкоджуючий для прилеглих органів.

Зауважень до розділу немає.

У наступному **розділі** роботи автором було оцінено вплив гіпертензивного стану на результат кріодеструкції тканини щитоподібної залози. Встановлено, що у інтактних щурів SHR та Вистар площа фібротичних змін у тканині залози на 21 добу після кріовпливу значно не відрізняється між собою, тобто стан артеріальної гіпертензії значуще не впливає на результат кріохірургії щитоподібної залози.

Однак після набуття ПТУ-індукованих змін у тканині залози за умов кріодеструкції спостерігалось зменшення площі фіброзних змін у щурів Вистар у 2 рази, у щурів лінії SHR у 4 рази. Автор пояснює це факт тим, що після розвитку ПТУ-індукованих гіперпластичних процесів спостерігається підвищення стійкості щитоподібної залози до кріодеструкції, особливо у

гіпертензивних щурів, оскільки вони у більшій мірі набувають патологічних змін.

Зауважень до розділу немає.

У розділі «Порівняльне вивчення результатів резекції та кріодеструкції щитоподібної залози у щурів лінії SHR» автором була проведена оцінка активності процесів репаративної регенерації щитоподібної залози з ПТУ-індукованою дифузною гіперплазією після кріодеструкції та резекції.

Порівняльний аналіз комплексу показників (гістологічних ознак регенерації, імуногістохімічного визначення маркеру клітинної проліферації Ki-67, біохімічних показників рівню тиреоїдних гормонів та ТТГ) показав, що стимуляція процесів репаративної регенерації відбувається у тиреоїдному залишку на термінах 30, 60 та 120 діб як після кріодеструкції, так й після резекції. При цьому процеси неофолікулогенезу у тиреоїдному залишку протікають більш активно після резекції, ніж після кріодеструкції, про що свідчать статистично значуще збільшення кількості С-клітин у 1,4 рази, інтерфолікулярних острівців та Ki-67-позитивних клітин у 1,5 рази після резекції в порівнянні з кріодеструкцією.

Зауважень до розділу немає.

У останньому розділі власних досліджень автором було порівняно два режими нагрівання тканини щитоподібної залози при однаковому режимі її охолодження за умов кріоабляції. Метою цього етапу роботи було перевірка припущення про те, що активне нагрівання може сприяти розвитку процесу рекристалізації у тканині та її додатковому кріопошкодженню. Було встановлено, що за умов використаного режиму заморожування-нагрівання тканини щитоподібної залози з дифузною гіперплазією (швидкість охолодження в середньому $37,4 \pm 9,3$ град/хв, витримка тканини у температурному інтервалі $-50 \dots -20^\circ\text{C}$) та за використаного типу та конфігурації кріоаплікатора ефективність кріодеструкції може бути підвищена за рахунок використання контактного нагрівання з початковою температурою

теплоаплікатора 40-60°C. При цьому контактне нагрівання призводить до підвищення у 2,5-3 рази площі зони фіброзу у тканині щитоподібної залози в порівнянні зі звичайним конвективним способом нагрівання.

Зауважень до розділу немає.

У Розділі **Узагальнення та обговорення результатів** автором стисло та у логічній послідовності наведено отримані дані, при цьому власні спостереження обговорено та порівняно із сучасними досягненнями інших авторів.

Зауважень до розділу немає.

Сім **Висновків** відповідають поставленим завданням та відображають основний зміст дисертації.

Зауважень немає.

Зауваження та запитання щодо змісту дисертації.

Оцінюючи в цілому дисертаційну роботу Побеленського К.О., слід зазначити, що принципових недоліків дана робота не містить. Однак при ознайомленні з роботою виникли наступні *дискусійні запитання*:

1. У вашій роботі було встановлено, що під впливом ПТУ щитоподібна залоза гіпертензивних тварин набуває патологічних змін у більшій мірі, ніж нормотензивних. Чим це обумовлене?

2. Як на Ваш погляд, чому у щитоподібній залозі процеси фолікулогенезу протікають менш активно після кріоабляції, ніж після резекції?

ВИСНОВОК

Вважаю, що дисертаційна робота Побеленського Костянтина Олеговича «Кріодеструкція щитоподібної залози з дифузною гіперплазією на фоні артеріальної гіпертензії (експериментальне дослідження)», є завершеною працею, яка вирішує важливе наукове завдання; за актуальністю теми, методичним рівнем проведених досліджень, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів відповідає вимогам, передбаченим пунктом

10 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктор філософії», затвердженого постановою КМУ № 167 від 06.03.2019 р. (зі змінами), та напрямку наукового дослідження освітньо-наукової програми Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України за спеціальністю 222 – Медицина, а також Вимогам до оформлення дисертації (наказ № 40 від 12.01.2017 р.), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри гістології, цитології та

ембріології Полтавського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Шепітько В.І.



В. Шепітько
20.10.2021

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
* 3 Г. Бойко