

ВІДГУК
офіційного опонента
доктора медичних наук, доцента кафедри судової медицини та медичного права
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Плетенецької Аліни Олександрівни

на дисертаційну роботу доцента кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету МОЗ України *Гараздюк Марти Славівни* «Судово-медична оцінка інфаркту мозку, крововиливів травматичного і нетравматичного генезів та визначення давності їх утворення морфологічними та фізичними методами», подану на здобуття наукового ступеня доктора наук у галузі знань 22 -охорона здоров'я за спеціальністю 14.01.25 – Судова медицина, представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 76.600.01 Буковинського державного медичного університету МОЗ України

1. Актуальність теми дисертаційної роботи. Сучасна нормативна база у сфері судової медицини та медичного законодавства містить чітко визначені критерії встановлення факту мозкової смерті. Проте питання диференціації причин її виникнення, зокрема розрізнення травматичних та нетравматичних крововиливів у речовину головного мозку, залишаються недостатньо вивченими і вимагають подальших наукових досліджень. Нормативні документи, зокрема Наказ МОЗ України № 2559 від 09.11.2020, встановлюють чіткі алгоритми діагностики мозкової смерті, що включають клінічні критерії (наявність коматозного стану, відсутність спонтанного дихання) та інструментальні методи підтвердження (ангіографія, електроенцефалографія). Міжнародна класифікація хвороб 11-го перегляду містить детальну систематизацію кодів для травматичних ушкоджень мозку та критерії диференціації гострих і хронічних станів. Однак на практиці залишаються значні труднощі у верифікації походження крововиливів, особливо у випадках, коли зовнішні ознаки травми відсутні.

Об'єктивна диференційна діагностика генезу крововиливів у головний мозок має вирішальне значення для встановлення категорії смерті (насильницького чи природного генезу), оцінки якості надання медичної допомоги, визначення правоздатності особи перед смертю та розробки оптимальних клінічних протоколів лікування. Особливу актуальність ця проблема набуває у клінічній практиці, де своєчасна діагностика дозволяє запобігати інвалідизації пацієнтів, зберігати якість життя хворих, а у багатьох випадках і рятувати їх життя.

Існуючі нормативні документи створюють міцну методологічну основу для стандартизації судово-медичних експертиз, проте потребують подальшого вдосконалення щодо критеріїв диференціації різних типів крововиливів. Вирішення цього питання має важливе значення як для судово-медичної практики, так і для клінічної неврології та нейрохірургії.

2. Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами. Подана до захисту дисертаційна робота є частиною двох планових

науково-дослідних робіт: «Експертна діагностика змін біологічних тканин та середовищ людини за морфологічними та лабораторними показниками у вирішенні актуальних питань судово-медичної науки та практики» (номер державної реєстрації 0118U001191), строк виконання 01.01.2018 р. - 31.12.2022 р. та «Використання сучасних морфологічних та фізичних методів для діагностики часу та причини настання смерті, виникнення тілесних ушкоджень, розвитку віддалених та наближених їх наслідків з метою вирішення нагальних завдань правоохоронних органів та актуальних питань судово-медичної науки та практики» (номер державної реєстрації 0123U101978), строк виконання 01.01.2023 р.-31.12.2027 р., затверджених і запланованих на кафедрі судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету МОЗ України. Авторка є співвиконавцем науково-дослідної роботи.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації їх достовірність. Дисертаційна робота доц. М.С. Гараздюк базується на дослідженні гістологічних зрізів тканини головного мозку людини, а саме нативних зрізів та гістологічні препаратів від 100 трупів з інфарктом мозку ішемічного генезу, 100 трупів із крововиливами в речовину мозку нетравматичного генезу. 100 трупів із крововиливами в речовину головного мозку травматичного генезу (основна група дослідження), 60 трупів, смерть яких наступила від захворювань систем кровообігу, та по 60 відповідних гістологічних препаратів, зафарбованих по методу Ніссля, Шпільмеєра та за Перлсом (група контролю). Обробка отриманих даних відбувалась за допомогою загально статистичних методів та відповідних комп'ютерних програм.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій обґрунтована вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети і завдань, серед яких методи світлової мікроскопії гістологічних зрізів речовини головного мозку людини, зафарбованих по методу Ніссля, Шпільмеєра та за Перлсом; поляриметрії (визначалися координатні розподіли значень орієнтаційного та фазового параметрів мікроскопічних зображень гістологічних зрізів мозку); азимутально-інваріантного ММК (визначалися координатні розподіли величини Мюллер-матричних інваріантів оптичної активності та лінійного двопроменезаломлення гістологічних зрізів мозку); диференціального ММК (визначалися координатні розподіли значень середніх і флуктуацій величини лінійного та циркулярного двопроменезаломлення і дихроїзму гістологічних зрізів мозку); 3D ММК (визначалися пошарові координатні розподіли величини Мюллер-матричних інваріантів оптичної активності та лінійного двопроменезаломлення гістологічних зрізів мозку; статистичного аналізу (визначалися статистичні моменти 1–4-го порядків); інформаційного аналізу (визначалися операційні характеристики сили методів – чутливість, специфічність і збалансована точність).

Встановлені висновки та рекомендації побудовані на достатньому експертному матеріалі, логічно підсумовують отримані результати та надають вичерпні відповіді на поставлені завдання дослідження.

4. Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні на підставі проведеного комплексного дослідження препаратів тканини головного мозку людини:

- 1) успішно використано набір традиційних методів поляризаційної та азимутально-інваріантної МММ гістологічних зрізів мозку для виявлення ефективності диференціації та установлення давності утворення травматичних крововиливів і інфаркту мозку ішемічного та геморагічного генезів;
- 2) уставлено статистичну достовірність та визначено операційні характеристики методів Стокс-поляриметричного (мапи орієнтаційного та фазового параметрів) та азимутально-інваріантного ММК (мапи Мюллер-матричних інваріантів оптичної активності та лінійного двопроменезаломлення);
- 3) запропоновано та успішно експериментально апробовано дизайн дослідження ефективності судово-медичної диференціації випадків судово-медичної оцінки інфаркту мозку, крововиливів травматичного і нетравматичного генезів та визначення давності їх утворення методами поляризаційно-кореляційного картографування цифрових мікроскопічних зображень і оптичних проявів полікристалічної структури зразків біологічних препаратів на основі оригінальної структурно-логічної схеми оцінки комплексного ступеня взаємної поляризації (КСВП) і комплексного ступеня взаємної анізотропії (КСВА);
- 4) досліджені нові можливості судово-медичної диференціації та установлення давності утворення травматичних крововиливів і інфаркту мозку ішемічного та геморагічного генезів шляхом застосування та визначення чутливості, специфічності і збалансованої точності новітнього методу диференціального ММК полікристалічної складової біологічних шарів;
- 5) розроблено нові судово-медичні критерії диференціації та установлення давності утворення травматичних крововиливів і інфаркту мозку ішемічного та геморагічного генезів на основі статистичного та інформаційного аналізу одержаного набору мап середніх значень і величини флуктуацій лінійного та циркулярного двопроменезаломлення і дихроїзму;
- 6) одержано пошарові розподіли Мюллер-матричних інваріантів оптичної активності та лінійного двопроменезаломлення для випадків травматичного крововиливу, інфаркту мозку ішемічного і геморагічного генезів на основі поляризаційно-кореляційного та цифрового голографічного підходу до описання мікроскопічних зображень гістологічних зрізів мозку.

Уперше на основі застосування 3D ММК біологічних шарів визначені оновлені нові об'єктивні судово-медичні критерії диференціації та установлення давності утворення травматичних крововиливів і інфаркту мозку ішемічного та геморагічного генезів та визначена сила методу пошарового сканування розподілів

Мюллер-матричних інваріантів оптичної активності та лінійного двопроменезаломлення.

Проведено порівняльний аналіз і визначено збалансовану точність методів багатофункціональної поляризаційної, диференціальної та 3D МММ у диференціації та установлення давності утворення травматичних крововиливів і інфаркту мозку ішемічного та геморагічного генезу.

5. Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження вносить суттєвий внесок у розвиток судово-медичної науки через створення інноваційного методологічного підходу до диференційної діагностики патологічних змін головного мозку. Наукова новизна роботи полягає у комплексному застосуванні трьох взаємодоповнюючих методів - багатофункціональної поляризаційної мікроскопії, диференціальної мікроскопії та 3D Мюллер-матричної мікроскопії, що дозволило досягти принципово нового рівня діагностики.

Розроблений підхід забезпечує високоточне розрізнення травматичних крововиливів від ішемічних та геморагічних інфарктів мозку за рахунок детального аналізу особливостей полікристалічної структури мозкової тканини на гістологічних зрізах. Важливою перевагою методу є можливість об'єктивного встановлення давності утворення патологічних змін з високим ступенем точності, що має вирішальне значення для судово-медичної експертизи.

Створений комплекс включає не лише нові діагностичні критерії, а й спеціалізовані оптичні системи поляриметрії, адаптовані для потреб судової медицини. Значний науковий прогрес досягнуто шляхом вдосконалення методів статистичного аналізу отриманих даних та розробки інноваційних підходів до пошарової візуалізації деполаризуючих біологічних шарів.

Практична цінність дослідження полягає в суттєвому підвищенні об'єктивності та точності судово-медичних висновків, що особливо важливо при розслідуванні складних випадків з обмеженою клінічною інформацією. Розроблені методи відкривають нові можливості для верифікації характеру та давності ушкоджень головного мозку, що має важливе значення як для судово-медичної практики, так і для клінічної неврології та нейрохірургії.

6. Структура і зміст дисертації, дотриманість вимог МОН України щодо оформлення дисертації. Дисертаційна робота доц. М.С. Гараздюк викладена українською мовою на 517 сторінках друкованого тексту, з яких 263 сторінки основного тексту. Робота складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису загальної методики, матеріалу та методів дослідження, шістьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 113 таблицями та 81 рисунком (у тому числі 46 таблиць та 25 рисунків у додатках до рукопису). Список використаної літератури містить 629 джерел, зокрема 181 – кирилицею,

448 – латиницею.

Назва дисертаційної роботи відповідає її змісту та паспорту спеціальності. Мета сформульована вдало і лаконічно, поставлені завдання добре продумані та логічно пов'язані. Структура роботи повністю відповідає затвердженню МОН України вимогам щодо оформлення дисертацій.

У **вступі** обґрунтовано актуальність проблеми, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення дисертаційного дослідження для судово-медичної експертизи та правоохоронних органів.

Огляд літератури (розділ I) присвячений комплексному аналізу сучасних підходів до експертного встановлення причини смерті при крововиливах травматичного та нетравматичного походження у речовину головного мозку. Детально розглянуто методи об'єктивного визначення часового проміжку між моментом утворення крововиливу та дослідженням трупа. Особливу увагу приділено застосуванню статистичного, кореляційного та фрактального аналізів поляризаційних і фазових зображень мозкової тканини. На основі проведеного аналізу сформульовано нові наукові завдання щодо комплексного гістологічного та Мюллер-матричного моніторингу змін анізотропного середовища мозкової тканини в постмортальний період.

У **Розділі II** міститься детальний опис матеріалів і методів дослідження. Досліджувана група включала 300 зразків мозку (100 - травматичні крововиливи, 100 - ішемічні інфаркти, 100 - геморагічні інфаркти), контрольна група - 60 зразків від осіб, що померли від серцево-судинних захворювань. Застосовано комплекс методів, таких як традиційна гістологія, азимутально-інваріантне Мюллер-матричне картографування (ММК), 3D Мюллер-матрична мікроскопія (3D МММ), розроблені алгоритми статистичного та інформаційного аналізу, новітній алгоритм визначення давності утворення ушкоджень. Дослідження проведено з дотриманням міжнародних етичних норм (Конвенція про права людини та біомедицину, Гельсінська декларація, Директиви ЄС) та затверджено Комісією з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол №6 від 20.02.2025).

У **III Розділі** здобувачем аналізується ефективність гістологічних методів у диференціальній діагностиці патологій мозку. Використання методик Ніссля, Шпільмеєра та Перлса виявило, що при ІІГМ присутні прогресуючий хроматоліз, вакуолізація, повна втрата нейронів до 8-14 діб з астрогіальною проліферацією. При КНГ відзначається відстрочена нейрональна реакція з подальшим гліозом, а при КТГ спостерігається раптове гетерогенне ураження з мікророзривами судин та аксональним розшаруванням. Фарбування за Шпільмеєром виявило високу інформативність для травматичних ушкоджень (1-3 доби - фрагментація мієліну, 4-7 діб - вогнища демієлінізації). Реакція Перлса показала інтенсивне накопичення гемосидерину при КНГ та КТГ з 4-7 діб. Проте коефіцієнт міжекспертної згоди Каппа, що становить $k=0,57$, свідчить про обмежену об'єктивність традиційних гістологічних методів.

У **IV Розділі** дисертації досліджується застосування цифрової поляризаційної та Мюллер-матричної мікроскопії для аналізу патологічних змін мозку. Метод Стокс-поляриметрії показав обмежену ефективність (чутливість 50-60%) через вплив кратних світлорозсіювань у тканинах. На противагу цьому, Мюллер-матрична мікроскопія продемонструвала значно вищу точність (до 80%) завдяки можливості прямого виявлення анізотропії фібрилярних структур. Особливо перспективним виявився метод Мюллер-матричного картографування лінійного дихроїзму (ММІ ЛД), який забезпечив найвищу точність визначення давності утворення крововиливів - до 50 хвилин $\pm$ 15 хвилин.

V Розділ присвячений аналізу можливостей поляризаційно-кореляційної мікроскопії. Метод комплексного ступеня взаємної поляризації (КСВП) показав чутливість на рівні 75-85%, особливо при аналізі асиметрії та ексцесу розподілів. Ще більш ефективним виявився метод комплексного ступеня взаємної анізотропії (КСВА) з чутливістю 87-90%, що особливо цінно для диференціації ішемічних та геморагічних інфарктів. Важливою перевагою цих методів є можливість точно (з похибкою $\pm$ 15 хвилин) визначати давність ушкоджень протягом 48 годин після смерті.

У **VI Розділі** дисертантом наводиться докладний аналіз результатів застосування поляризаційно-фазової томографії. Дослідження показали, що лінійне двопроменезаломлення забезпечує високу точність диференціації (85-100%), тоді як циркулярне двопроменезаломлення має дещо нижчі показники (80-90%). Найбільш точним для визначення давності утворення патологічних змін виявився лінійний дихроїзм з похибкою лише $\pm$ 30 хвилин. Важливим досягненням стало розширення діагностичного вікна до 96 годин, що значно перевищує можливості традиційних методів.

VII Розділ дисертаційної роботи презентує результати досліджень з використанням дифузної томографії. Метод демонструє високі показники точності (84-100%), чутливості (82-100%) та специфічності (80-98,3%). Особливо варто відзначити точність визначення давності утворення крововиливів - 30 ± 5 хвилин на часовому проміжку до 168 годин. Ці результати відкривають нові можливості для покращення якості судово-медичних експертиз.

VIII Розділ детально описує застосування 3D Мюллер-матричної мікроскопії. При фазовому перерізі $\Delta = 0,4$ рад метод забезпечує точність диференціації на рівні 95-96%. Аналіз асиметрії та ексцесу розподілів лінійного двопроменезаломлення дозволяє досягти ідеальної точності (100%) у диференціації травматичних та нетравматичних крововиливів. Проте ефективність методу суттєво залежить від фазового зсуву - при $\Delta = 1,2$ рад точність знижується до 73-88%.

IX Розділ роботи узагальнює ключові висновки дослідження. Традиційні гістологічні методи, незважаючи на чутливість 83,3-88,9%, мають обмежену об'єктивність через суб'єктивність інтерпретації. Інноваційні поляризаційні методи, такі як 3D ММК, забезпечують точність диференціації до 95-100% і дозволяють визначати давність утворення ушкоджень з точністю до 30 хвилин.

Комбінація традиційних і сучасних методів значно підвищує діагностичну ефективність, що відкриває нові перспективи для судово-медичної практики.

Наведені у дисертації висновки є обґрунтованими і достовірними, вони повністю відображають отримані результати і надають докладні відповіді на поставлені завдання дослідження.

Практичні рекомендації закономірно випливають з отриманих результатів і суттєво розширяють можливості сучасної судової медицини у випадках диверсійної діагностики генезу та давності крововиливів у тканину головного мозку людини.

Перелік використаних літературних джерел цілком достатній за обсягом, оскільки охоплює монографії, посібники, періодичні і спеціальні видання провідних вітчизняних і іноземних вчених у галузі судової медицини, медичного права та юриспруденції.

Рукопис дисертації було перевірено на наявність можливих порушень правил академічної доброчесності системою антиплагіатного сервісу “StrikePlagiarism” : оригінальність тексту дисертаційної роботи склала понад 98 %. Наявні співпадіння відповідають власним публікаціям, загальноновживаними термінам і фразам, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерела. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням здобувачки Гараздюк Марти Славівни, текст дисертації є оригінальним.

7. Повнота викладу основних положень дисертації. Головні положення дисертаційного дослідження оприлюднено та обговорено на наукових форумах різного рівня, як закордонних, так і вітчизняних, зокрема на: 99 Annual Congress of the German Society of Legal Medicine (Lucerne, 2020); 100 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin (München, 2021); Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених BIMCO (Чернівці, 2021); 101-103 науково-практичних конференціях з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету МОЗ України (Чернівці: БДМУ, 2020-2022); Editorial EDULCP (Buenos Aires, Argentina, 2021); IALM 26TH Triennial Meeting (Athens, 2024); 10th international symposium of the Osteuropaverein rechtsmedizin e. V. Domestic and gender-based violence. (Chisinau, 2024), а також на засіданнях кафедри судової медицини та медичного правознавства ЗВО Буковинський державний медичний університет МОЗ України.

Крім цього, за темою наукового дисертаційного дослідження у різних наукових виданнях доцентом М.С. Гараздюк загалом було опубліковано 50 наукових робіт, а саме: 26 статей, зокрема: 14 статей – опубліковано у фахових наукових виданнях України (серед них: 9 статей – одноосібно, 4 статті – у фахових виданнях України, що індексуються в наукометричній базі Scopus), 9 статей – опубліковано в іноземних наукових виданнях із індексацією в наукометричній базі Scopus, 3 статті – у закордонних рецензованих наукових виданнях; 10 тез (з яких 3 тез – одноосібно); за результатами проведеного дослідження отримано 14 патентів України на корисну модель.

8. Зауваження. У процесі розгляду дисертаційної роботи доц. М.С. Гараздюк виникли наступні зауваження:

1. Дисертація дещо перевантажена спеціалізованою лексикою фізичного характеру.

2. По тексту рукопису дисертації трапляються поодинокі технічні огріхи та невдалі стилістичні вирази.

3. Розділ «Матеріали та методи дослідження» занадто деталізований.

Проте вказані зауваження мають технічний характер і ніяким чином не зменшують наукову цінність дисертації.

9. Запитання до дисертанта.

1. Чому Ви обрали саме такі критерії виключення з дослідних груп та групи контролю, як алкогольна та наркотична інтоксикація?

2. Чому для групи контролю Ви обрали саме світлову мікроскопію зафарбованих гістологічних препаратів за Нісслем, Шпільмеєром та Перлсом?

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота доцента *Гараздюк Марти Славівни* «Судово-медична оцінка інфаркту мозку, крововиливів травматичного і нетравматичного генезів та визначення давності їх утворення морфологічними та фізичними методами», подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.25 – «судова медицина», є завершеною самостійною науковою працею, яка містить наукові положення та науково-обґрунтовані результати, що розв'язують важливу наукову проблему сучасної судової медицини щодо розробки та обґрунтування нових високоточних судово-медичних критеріїв диференціації та установлення давності утворення травматичних крововиливів і інфаркту мозку ішемічного та геморагічного генезів.

За своєю актуальністю, обсягом проведених досліджень, новизною отриманих результатів, їх практичним значенням, обґрунтованістю, рівнем наукового вирішення поставлених завдань і повнотою викладу в друкованих працях дисертація повністю відповідає пунктам 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р. та вимогам, які висувають до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук у галузі знань 22 - охорона здоров'я за спеціальністю 14.01.25 - судова медицина, а дисертантка заслуговує присвоєння вченого ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

Доцент кафедри судової медицини
та медичного права
Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця
д.мед.н., доцент



Аліна ПЛЕТЕНЕЦЬКА