

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**КУЗИК Юлії Іванівни**

**“Захворювання сонних артерій: клініко-патоморфологічні особливості”,  
подану у спеціалізовану раду Д 35.600.03 при Львівському національному  
медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на  
здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю  
14.03.02 – патологічна анатомія**

**Актуальність теми дослідження.** Відомо, що гостре та хронічне порушення мозкового кровообігу пов'язане з погіршенням кровотоку по внутрішній сонній артерії, внаслідок різних патологічних уражень. Доведено, що ураження внутрішньої сонної артерії в більше 10-20% випадках призводять до ішемічних порушень мозкового кровообігу. Найпоширенішими захворюваннями сонних артерій є атеросклероз, патологічні деформації, фібро-м'язова дисплазія, васкуліти та розшарування.

Не дивлячись на активне впровадження нових методів інструментальної діагностики та розробки адекватних методів лікувальної тактики, питання етіології та патоморфогенезу уражень сонних артерій на сьогодні повністю не вияснені. Дослідження патоморфологічної картини таких поширених захворювань сонних артерій, як атеросклероз, патологічні деформації, фібро-м'язова дисплазія, відкриває нові аспекти розвитку даних патологій та дозволяє показати клінічну значимість різних варіантів ураження сонних артерій. Всесторонній, об'єктивний клініко-патоморфологічний аналіз із визначенням взаємозв'язків та наслідків, виділенням провідних патоморфологічних критеріїв ризику уражень сонних артерій сприятиме розробці нових методів діагностики, профілактики та адекватної корекції вказаної патології. На сьогоднішній день не достатньо вивченими залишаються фібро-м'язова дисплазія, патологічні деформації, васкуліти, розшарування та інші неатеросклеротичні патології внутрішньої сонної артерії. Наведене свідчить, що

автором даної дисертації піднята важлива актуальна проблема сучасної медико-біологічної науки, яка потребує своєчасного вирішення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертації затверджена Вченою Радою медичного факультету Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького (далі – ЛНМУ) №10-ВР від 20 жовтня 2010 р., РПК “Патологічна анатомія” МОЗ і НАМН України №2 від 29 червня 2010 р. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри патологічної анатомії ЛНМУ за темами “Вивчення патоморфологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, печінки, серцево-судинної та репродуктивної систем та пухлин системи крові з метою вдосконалення їх морфологічної діагностики” (№ державної реєстрації 0108U001134; 2008-2012 рр.) і “Вивчення патоморфологічних, етіологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики” (№ державної реєстрації 0113U000205; 2013-2017 рр.).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на основі комплексного клініко-патоморфологічного дослідження та отриманих результатів теоретично обґрунтовано концепцію морфогенезу та прогнозування розвитку атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії й розшарування сонних артерій, визначено їх взаємозв'язки та взаємовпливи при поєднанні цих захворювань.

Встановлено існування трьох окремих типів патологічних деформацій внутрішньої сонної артерії: ізольовані, деформації поєднані із фібро-м'язовою дисплазією та деформації поєднані із атеросклерозом. З'ясовано, що в основі деформацій лежать процеси сполучно-тканинної трансформації судинної стінки в адвентиції та периадвентиційному шарі з повною відсутністю еластичного каркасу медії. Вперше виявлено перерозподіл колагенів у судинній стінці при патологічних деформаціях внутрішніх сонних артерій: виражена експресія

колагенів I, III та IV типу в зовнішніх шарах медії на межі із адвентицією, в адвентиції та периадвентиційному шарі в поєднанні зі слабкопозитивною експресією матриксної металопротеїнази (ММП-9), що дозволяє діагностувати ураження вказаних шарів судинної стінки. Вперше на основі біомеханічного дослідження вигинів різних типів у системі скінченно-елементного аналізу відкрито феномен еволюції патологічних деформацій внутрішніх сонних артерій: внаслідок різниці градієнтного розподілу тиску в перегині та появи ділянок високих дотичних напружень зростає вираженість деформації. Доповнені варіанти патоморфологічної картини фібро-м'язової дисплазії, вперше запропоновано термін “дифузна фіброплазія”, що характеризується фіброзною трансформацією всіх шарів судинної стінки. Встановлено, що головною ознакою фібро-м'язової дисплазії є фіброзно-м'язова трансформація медії із повною втратою еластики, що призводить до утворення мікроаневризм. Вперше визначено картину перерозподілу колагенів у судинній стінці при фібро-м'язовій дисплазії внутрішніх сонних артерій: виражена експресія колагенів III та IV типу, низька експресія колагену I типу та ММП-9. Повна втрата еластичних волокон із фіброзно-м'язовою перебудовою медії та перерозподіл колагенів призводить до низької опірності судини та розвитку аневризми сонних артерій; формування розривів та розшарувань.

Виявлено, що висока експресія ММП-9 при каротидному атеросклерозі у макрофагально-лімфоцитарних інфільтратах у вогнищах атероматозу та неоваскуляризації призводить до деградації колагену I типу із заміною його на колаген III типу, що ускладнюється нестабільністю бляшок, розвитком внутрішньобляшкових крововиливів, виразкуванням, емболізацією.

На основі математичного моделювання в системі скінченно-елементного аналізу корозійних препаратів сонних артерій описано феномен напружено-деформованого стану атеросклеротичних бляшок. Різниця модулів пружності м'якої та твердої бляшки, порівняно із судинною стінкою створює умови для розриву м'якої бляшки та збільшення розмірів твердої бляшки. Завихрення потоків крові з утворенням ділянок застою, що виникає при наявності твердої

бляшки, сприяє розвитку тромбів. Доповнено дані про розподіл гемодинамічних сил у системі сонної артерії – атеросклеротичні бляшки біфуркації сонної артерії призводять до повного блокування кровотоку в зовнішній сонній артерії та зростання об'ємного кровотоку у ВСА майже на 30%.

Запропоновано класифікацію розшарування сонних артерій за двома типами: ізолюване із ураженням виключно внутрішніх сонних артерій при фібро-м'язовій дисплазії та поширене з переходом розшарування з аорти на внутрішні сонні артерії при синдромі Марфана та медіанекрозі аорти.

Встановлено, що при поєднанні атеросклерозу із патологічними деформаціями та фібро-м'язовою дисплазією, порівняно із ізолюваним атеросклерозом, переважають неускладнені стабільні бляшки фіброзно-м'язової будови. Доведено роль атеросклерозу в прогресуванні патологічних деформацій – збільшення розмірів бляшки в ділянці біфуркації сонної артерії призводить до зростання об'ємного кровотоку у внутрішніх сонних артеріях з наступним збільшенням градієнту тиску та появи високих дотичних напружень у ділянці перегину, що призводить до загострення кута вигину та зростання виразності деформації. З'ясовано, що визначальна роль фібро-м'язової дисплазії у розвитку патологічних деформацій пов'язана із спільністю локалізації патологічного процесу в медії артерій. Водночас визначено, що при патологічних деформаціях на відміну від фібро-м'язової дисплазії патологічний процес охоплює не лише медію, але й адвентицію та периадвентиційний шар.

На основі комплексної оцінки стану ендотеліальних клітин та субендотеліального шару інтими, еластичних волокон та гладко-м'язових клітин медії, волокнистих елементів та судин мікроциркуляторного русла адвентиції та периадвентиційного шару сформовано критерії диференційної діагностики захворювань сонних артерій – атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії і неспецифічного аорто-артеріїту.

**Практичне значення одержаних результатів.** Комплексне патоморфологічне дослідження дозволило створити діагностичний алгоритм патологічних уражень сонних артерій, що суттєво покращує якість

патоморфологічної діагностики. Аналіз розподілу гемодинамічних сил із визначенням напружено-деформованого стану судинної стінки в комплексі з особливостями патоморфологічної картини захворювань внутрішніх сонних артерій є важливим підґрунтям для розробки та створення нових методів реконструктивних операційних втручань, вибору тактики ведення та лікування хворих до та після операції.

На підставі даних комплексних клініко-патоморфологічних досліджень захворювань сонних артерій розроблено та отримано патенти на корисну модель: “Спосіб комплексної патоморфологічної діагностики деформацій внутрішніх сонних артерій”, “Спосіб виготовлення корозійних препаратів сонних артерій”, “Спосіб патоморфологічної диференційної діагностики внутрішніх сонних артерій”) та отримано Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір “Перелік основних патоморфологічних критеріїв диференційної діагностики захворювань внутрішніх сонних артерій”.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес та наукову роботу ряду профільних кафедр вищих медичних навчальних закладів України, а також у практичну роботу патологоанатомічного відділення Чернігівської міської лікарні №2, відділення загальної патології ОКМУ м. Чернівці “Патологоанатомічне бюро”, патологоанатомічного відділення Ужгородської ЦМКЛ, патологоанатомічного відділення Івано-Франківської ОКЛ, КЗ ЛОР “Львівське обласне патологоанатомічне бюро”.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень і висновків.** Дисертаційна робота Кузик Ю.І. “Захворювання сонних артерій: клініко-патоморфологічні особливості” виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на великому клінічному та патоморфологічному матеріалі, результатах ґрунтовних морфологічних та біомеханічних досліджень та статистичного аналізу. Автором проведено вивчення достатньої кількості матеріалу, що включає 850 випадків операційного матеріалу та 78 випадків аутопсійного матеріалу сонних артерій за 12 років (2004-2015 рр.) з використанням адекватних гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, електронно-мікроскопічних та

біомеханічних методик. Достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації обумовлені не тільки адекватно і правильно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань, але і достатнім обсягом дослідженого матеріалу, використанням сучасних високоінформативних морфологічних методів дослідження, високим рівнем науково-інформаційного супроводу та відповідною статистичною обробкою кількісних величин. Застосовані в дисертації методи дослідження адекватні поставленим завданням, вони є сучасними, надійними і високоінформативними. Всі головні наукові положення дисертації, висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних, є об'єктивно обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі наукові та практичні узагальнення та є логічним підсумком проведених досліджень. Основні результати, наукові положення і висновки дисертації ґрунтуються на фактологічному матеріалі наукового дослідження і характеризуються глибокою аналітичною інтерпретацією і достатньо повно висвітлені у 31 статті, з них 22 – у фахових наукових виданнях України (в тому числі 15 статей у журналах, включених до міжнародних наукометричних баз), шість статей – у зарубіжних виданнях, три статті – в інших виданнях та у 22 тезах у матеріалах конференцій, з'їздів та конгресів, де отримали високу оцінку галузевих спеціалістів. Наявні у дисертаційній роботі 294 рисунки, 29 таблиць повністю відображають обсяг проведених досліджень та містять важливу наукову інформацію. Аналіз та узагальнення результатів дослідження проведено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних.

Наведене свідчить, що отримані результати проведеного дослідження, наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, є обґрунтованими та достовірними.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** Отримані дані, а також теоретичні узагальнення, які

наведені у дисертації, в повній мірі відображені у 31 статті, з них 22 у фахових наукових виданнях України (в тому числі 15 статей у журналах, включених до міжнародних наукометричних баз), шість статей – у зарубіжних виданнях, три статті – в інших виданнях. Крім того, дисертантом отримано три патенти на корисну модель та одне авторське право на твір. Основні положення роботи були висвітлені у 22 тезах доповідей у матеріалах конференцій, з'їздів та конгресів.

Анотеза за змістом відповідає дисертації, у ньому в стислій формі відображені основні її положення. Таким чином, ступінь оприлюднення матеріалів дисертації є достатнім.

**Оформлення дисертації та її структура.** Дисертаційна робота відзначається простою та чіткою побудовою. У вступі та огляді літератури Кузик Ю. І. визначила актуальність дослідження, сформулювала його мету та основні завдання, проаналізувала 452 джерела літератури, що присвячені захворюванням сонних артерій, обґрунтувала необхідність виконання даної наукової роботи. Важливим є те, що в огляді літератури автор даної роботи наводить в основному узагальнені думки та судження цитованих дослідників, уникаючи деталізацій, тобто аналіз домінує над фактом.

В 2-му розділі роботи “Матеріали та методи дослідження” детально представлена характеристика дослідженого матеріалу, що містив як операційний, так і аутопсійний матеріал. Для виконання поставленої мети та завдань Кузик Ю. І. використала комплекс сучасних високоінформативних методів дослідження, які включали клінічні та інструментальні обстеження хворих з патологією сонних артерій, макроскопічне вивчення операційного та аутопсійного матеріалу, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні методи, електронну мікроскопію, біомеханічне дослідження в системі скінченно-елементного аналізу, статистичну обробку отриманих даних. Цей розділ викладено на 21 сторінці комп'ютерного тексту, ілюстрований 1 таблицею та 9 рисунками.

У 3 розділі дисертації представлено клінічний аналіз та розподіл

пацієнтів за захворюваннями сонних артерій, видами хірургічних втручань, відомості про професійний склад та професійний маршрут, структуру супутніх захворювань, тривалість перебігу, дані інструментальних досліджень, визначені особливості перебігу кожного із захворювань. Даний розділ викладено на 14 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 9 таблицями та 8 рисунками.

У 4-му розділі дисертаційної роботи викладено результати дослідження клініко-патоморфологічних проявів атеросклерозу сонних артерій. У першому підрозділі автор проводить аналіз клінічних даних, що включає аналіз віку, статі, локалізації, клінічних проявів, сонографічної картини каротидного атеросклерозу. Другий та третій підрозділи присвячені аналізу макроскопових та патоморфологічних змін атеросклеротичних бляшок. Детальне вивчення сонографічної та патоморфологічної картини структури бляшок дозволило дисертанту провести їх співставлення, визначити частоту та основні причини неспівпадіння. В четвертому підрозділі на основі проведеного аналізу клінічних та патоморфологічних змін запропоновано для вивчення напружено-деформованого стану судинної стінки та розподілу гемодинамічних сил дві моделі стенотичного ураження сонних артерій. В першій моделі проведено біомеханічне дослідження поведінки м'якої та твердої бляшок при атеросклерозі загальної сонної артерій, в другій вивчалися м'які та тверді бляшки біфуркації загальної сонної артерій із переходом на внутрішні сонні артерії. Такий підхід допоміг автору визначити поведінку бляшок різного типу за структурою та локалізацією, встановити розподіл гемодинамічних сил та виявити "слабкі" місця сонних артерій. 4-й розділ дисертації викладено на 47 сторінках комп'ютерного тексту, в ньому представлено 2 таблиці та 73 рисунки.

У 5-му розділі автором представлені результати клініко-патоморфологічних досліджень патологічних деформацій сонних артерій. Проведено аналіз віково-статевого розподілу, клінічних проявів, ультразвукової картини та видів оперативного втручання. На основі отриманих результатів автор встановила три клінічних варіанти патологічних деформацій, визначила критерії патоморфологічної діагностики патологічних деформацій. Виявлено,

основні біомеханічні параметри лежать в основі визначення поведінки різних кутів вигину, що обумовило створення гіпотези про гемодинамічну нестабільність деформацій – тобто про їх еволюцію, що має важливу теоретичну та практичну цінність. Цей розділ викладено на 47 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 6 таблицями та 55 рисунками.

У 6-му розділі динаміці детально представлені клінічні дані, мікроскопові, патоморфологічні та електронно-мікроскопічні зміни сонних артерій при фібро-м'язовій дисплазії. Отримані результати дозволи автору визначити клінічні та патоморфологічні особливості, сформулювати критерії диференційної діагностики фібро-м'язової дисплазії із іншими захворюваннями сонних артерій. У даному розділі подані також результати дослідження фібро-м'язової дисплазії інших судинних басейнів (аорти, ниркових, коронарних та вісцеральних артерій). Наведення опису конкретних клініко-патоморфологічних випадків допомогло автору визначити стереотипність патоморфологічної картини фібро-м'язової дисплазії незалежно від ураженого судинного басейну. Розділ викладено на 43 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 2 таблицями та 41 рисунком.

Сьомий розділ дисертації присвячений клініко-патоморфологічним особливостям розшарування сонних артерій. Наведені клініко-патоморфологічні дані з поданням випадків власних спостережень ілюструють два основних типи розшарування – при кістозному медіанекрозі (синдромі Гзеля-Ердгейма) і синдромі Марфана та при фібро-м'язовій дисплазії. Запропоновано механізми розшарування, визначено головні клінічні та патоморфологічні критерії їх діагностики. Сьомий розділ викладено на 19 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 5 рисунками.

У 8-му розділі подано аналіз випадків ураження сонних артерій при неспецифічному аорто-артеріїті з детальним описом окремих клінічних випадків. Це дозволило автору сформулювати критерії диференційної діагностики неспецифічного аорто-артеріїту із іншими видами каротидної патології. Цей

розділ викладено на 8 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 1 таблицею та 4 рисунками.

У розділі "Аналіз та узагальнення результатів дослідження" автор дисертації підсумовує результати проведеного дослідження і співставляє їх з даними інших дослідників, підкреслює нові дані, одержані під час виконання дисертації. Розділ "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" написано Кузик Ю. І. з глибоким розумінням та знанням піднятої проблеми, проаналізовано отримані результати власних досліджень. Останні дисертант не тільки порівнює з даними інших авторів, але й піднімає дискусійні питання та адекватно вирішує їх. Варто також вказати, що розділ "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" відзначається чіткістю, простотою і написаний у вигляді наукової дискусії з високим рівнем науково-інформаційного супроводу. При цьому автор дисертаційного дослідження використовує достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури, які вміло та відповідно застосовані дисертантом для співставного аналізу. Цей розділ викладено на 40 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстровано 4 таблицями та 3 рисунками. Результати дисертаційної роботи викладені у висновках, вони сформульовані чітко, переконливо і відповідають меті та завданням дослідження.

Практичні рекомендації чітко сформульовані. Їх доцільно використовувати для повсякденної роботи лікаря-патологоанатома та створення нових підходів для ведення хворих із каротидної патологією.

**Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота Кузик Юлії Іванівни "Захворювання сонних артерій: клініко-морфологічні особливості" є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке в цілому можна оцінити позитивно. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення, обсягу, науково-теоретичного та практичного значення, висновків представлена дисертаційна робота не має.

Необхідно також вказати, що у тексті дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні та друкарські помилки, російськомовні слова, невдалі вирази. Підписи під деякими рисунками (рис. 4.22; 4.24; 4.29; 4.30; 4.40) варто було б розширити з детальнішим описанням та позначенням на них уражених патологічним процесом структур. Описуючи анатомічні структури автор не завжди дотримується анатомічної номенклатури (Міжнародна анатомічна номенклатура. Український стандарт. – Київ: Здоров'я, 2001. – 328 с.). У тексті дисертації зустрічається анатомічна назва “брахіоцефальний стовбур” – правильно “плечо-головний стовбур”, замість “ампула внутрішньої сонної артерії” потрібно вживати назву “сонна пазуха”, а замість “біфуркація зовнішньої сонної артерії” – “роздвоєння сонної артерії”. Наведені зауваження є рекомендаційними і не знижують науково-теоретичної та практичної цінності представленої дисертації.

Після ознайомлення із змістом дисертації до автора виникло ряд питань, які варто обговорити у формі наукової дискусії:

1. Відомо, що атеросклеротичному ураженню артерій сприяють порушення жирового обміну, пошкодження ендотеліоцитів артеріальних судин та неспецифічне системне і локальне запалення. Чи можливо на основі проведеного дослідження та отриманих результатів визначити домінуючий із перерахованих фактор у прогресуванні атеросклерозу внутрішніх сонних артерій?

2. Внутрішня сонна артерія у кам'янистій, печеристій та мозковій частинах формує згини. Останній називається сифоном. Який з перерахованих згинів має схильність до ураження атеросклерозом? Що сприяє даному атеросклеротичному ураженню?

**Висновок.** Дисертаційна робота Кузик Юлії Іванівни “Захворювання сонних артерій: клініко-морфологічні особливості”, яка виконана у Львівському національному медичному університеті, є завершеним науковим дослідженням, що містить нові науково обґрунтовані дані, які в сукупності вирішують актуальну наукову проблему, що полягає у теоретичному

узагальненні та систематизації захворювань сонних артерій: атеросклерозу, патологічних деформацій, фібро-м'язової дисплазії, розшарувань та неспецифічного аорто-артеріїту, визначенні етіології, патогенезу, особливостей перебігу їх поєднань, розробленні критеріїв диференційної патоморфологічної діагностики захворювань сонних артерій.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, науково-методичним рівнем, обґрунтованістю та достовірністю отриманих результатів, теоретичною і практичною цінністю дисертація Кузик Ю.І. "Захворювання сонних артерій: клініко-патоморфологічні особливості" повністю відповідає вимогам п.10 "Порядку присудження наукових ступенів та вченого звання старшого наукового співробітника" затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний

університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України",

Заслужений працівник освіти України,

доктор медичних наук, професор



Гнатюк М. С.



Голова кафедри з кадрових питань  
Тернопільського медуніверситету



*Відрук офіційного оповіщення – д. мед. н., проф. Гнатюк М. С.  
направив до спеціалізованого вченого ради Д 35.600.03 –  
19.01.2014р.*

*ізхешіс  
спеціалізованої  
ради Д 35.600.03*



*Відгук год. Голошова С. В.*