

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Гаврилюк Алли Олександрівни на докторську дисертацію Гаврилюк Олени Михайлівни:
«МОРФОГЕНЕЗ ФІБРОЗУ ТА РЕПАРАЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ
СТЕАТОГЕПАТИТІ І ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С»,
за спеціальністю 14.03.02 - патологічна анатомія, подану в спеціалізовану
вчену раду ДЗ5.600.03 при Львівському національному медичному
університеті імені Данила Галицького

Актуальність теми дисертації

Цироз печінки відноситься до першої десятки захворювань, що найчастіше ведуть до смерті хворих, у більшості індустріально розвинених країн світу. Щорічно у світі від вірусних цирозів печінки (переважно асоційованих з вірусами гепатитів В та С) і вірус-асоційованих гепатоцелюлярних карцином помирає біля 2 млн. чоловік. Показник смертності від цирозу печінки внаслідок зловживання алкоголем у розвинених країнах близький до такого ж від вірусних цирозів. На сьогодні до найважливіших чинників цирозу печінки відносяться алкогольне ураження (алкогольний стеатогепатит – АСГ), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та вірусні гепатити, зокрема гепатит С (ВГС). Якщо про алкогольну хворобу відомо давно, неалкогольний стеатогепатит та вірусний гепатит С інтенсивно досліджуються протягом останніх років. Дані одержані дослідниками свідчать про існуючу тенденцію до зростання частоти цієї патології і високий ризик розвитку таких наслідків, як цироз та гепатоцелюлярна карцинома.

Хронічний перебіг цих хвороб асоціюється з активацією механізмів загоєння, а саме – фіброгенезу, ангіогенезу та репаративної регенерації. Погляди на пато- та морфогенез цих процесів суттєво змінились за останні десятиліття. Впродовж 20-30 років було нагромаджено багато фактичного матеріалу щодо задіяних клітинних популяцій, факторів регуляції

(включаючи фактори транскрипції), реорганізації мікроциркуляторного русла та інших важливих механізмів фіброзу та репарації. На сьогодні наріла потреба узагальнити одержану інформацію та виділити найважливіші ланки і патогенетичні шляхи. Це важливо для розуміння та прогнозування перебігу хвороби і для розробки адекватних методів лікування. Відомо, що фіброз, який не супроводжується перебудовою тканинної структури, може бути оборотним. Тому окремі ланки фіброзу та репарації можуть бути потенційними мішенями для розробки нових лікувальних засобів, здатних сповільнити розвиток основного захворювання та запобігти формуванню цирозу.

Усе вище викладене свідчить про актуальність обраного наукового напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького «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) і «Вивчення патоморфологічних, етіологічних та патогенетичних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинетального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0113U000205; 2013-2017 рр.).

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої Ради ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол №9 від 17.05.08) та республіканською проблемною комісією «Патологічна анатомія» МОЗ і АМН України (протокол №4 від 13.04.09).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, обумовлені адекватно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети та завдань. Для досягнення мети і вирішення поставлених задач дисертаційної роботи її автор провела ретроспективне дослідження значного архівного матеріалу, визначивши етіологічний профіль цирозу печінки у 1237 випадках та тенденції до зміни поширеності окремих захворювань протягом досліджуваних 10 років. Використання сучасних високоінформативних морфологічних методів дослідження, достатня їх кількість, високий рівень науково-інформаційного супроводу та відповідна обробка кількісних величин дозволило автору комплексно оцінити різні ланки процесів фіброзу та репарації та виділити основні варіанти морфогенезу цих процесів при АСГ, НАСГ та ВГС на матеріалі 417 випадків хронічного стеатогепатиту та вірусного гепатиту С. Фактичний матеріал у повній мірі представлений у 44 таблицях та 70 рисунках.

Всі положення, висновки та рекомендації, наведені в дисертації свідчать про закінченість наукової роботи та досягнення основної мети дослідження.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації

Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої докторської дисертації необхідно відзначити, що вперше в роботі дана повна комплексна оцінка морфологічних та патогенетичних особливостей процесів фіброзу та репарації при стеатогепатиті та вірусному гепатиті С. На основі імуногістохімічного та морфометричного аналізу виділено морфогенетичні варіанти процесів фіброзу та репарації: пери целюлярний, септальний та асоційований з дуктулярною реакцією. З наукового погляду, запропоновано набір кількісних параметрів та з'ясовано діапазон їх змін для оцінки ступеня

вираженості проявів фіброгенезу, ангіогенезу та відновлення клітинної популяції. За результатами проведеного аналізу особливостей процесів фіброзу та репарації при АСГ, НАСГ та ВГС автор обґрунтувала діагностичний алгоритм для визначення стадії захворювання, переважаючого варіанту загоєння, ступеня активності та тканинної реорганізації. Заслуговує на увагу з точки зору новизни експериментальна частина роботи. Автор одержала нові дані про можливість запобігання розвитку фіброзу печінки, використовуючи загальновідому модель фіброзу печінки із хронічним введенням тетрахлорметану. При одночасному з тетрахлорметаном введенні медикаментів з різними механізмами дії (урсодезоксихолевої кислоти та проглітазону) було виявлено достовірний антифібротичний ефект та вплив на регенераторні процеси. Це, по-перше, свідчить про важливість двох різних механізмів активації фіброгенних клітин (через окисний стрес та PPAR відповідно) у механізмах фіброгенезу, по-друге, про можливість їх регуляції при профілактичному введенні препаратів.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, в опублікованих працях

Основні положення дисертації викладені у 48 опублікованих роботах, серед яких 31 стаття, у тому числі 29 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 5 – у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – у зарубіжному науковому виданні (Білорусія), 2 статті – в інших виданнях, 13 робіт – у матеріалах конференцій, конгресів та з'їзду, два патенти на корисну модель, один інформаційний лист та одне авторське право на твір.

Основні результати досліджень були представлені та обговорювались на Конгресах патологів України, Національному з'їзді фармакологів, Конгресах Світової федерації українських лікарських товариств, пленумі Асоціації інфекціоністів України, науково-практичних конференціях з міжнародною участю, де отримали високу оцінку галузевих спеціалістів.

В наукових статтях, опублікованих за темою дисертації, представлені результати ретроспективного аналізу архівного матеріалу, комплексного аналізу результатів імунофенотипування основних клітинних популяцій за допомогою морфометрії та відповідної статистичної обробки даних, особливостей процесів фіброзу та репарації при різних нозологічних формах та експериментальних робіт по виявленню антифібротичного ефекту при профілактичному введенні урсодезоксихолевої кислоти та проглітазону.

Результати, отримані при виконанні даної наукової роботи, впроваджені в навчальний процес та рекомендовані для використання в подальших наукових дослідженнях на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини ЛНМУ імені Данила Галицького, кафедрі патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського», кафедрі патоморфології та судової медицини Буковинського державного медичного університету. Запропоновані рекомендації щодо діагностики АСГ, НАСГ та ВГС використовуються у діагностичному процесі у Львівському, Тернопільському, Волинському та Чернівецькому обласних патологоанатомічних бюро, централізованих патологоанатомічних відділеннях Івано-Франківської та Рівненської обласних клінічних лікарень, Київських міських лікарень.

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертація та автореферат, представлені Гаврилюк О.М., оформлені у відповідності до «Основних вимог до дисертацій та авторефератів». Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел. Повний обсяг дисертації складає 414 сторінок, з яких 310 – основного тексту.

У **вступі** автор чітко визначила мету завдання та окреслила конкретні завдання для її досягнення.

З **огляду літератури** зрозуміла актуальність поставленої проблеми. Автор на основі ретельного аналізу сучасних статей та монографій послідовно описала відомий фактичний матеріал. Узагальнення існуючих поглядів та концепцій стало підставою для формулювання основних питань, які залишаються на сьогодні нев'ясненими і відповідно досліджуються у даній роботі.

Другий розділ присвячений методології дослідження. Автор чітко наводить критерії включення та виключення спостережень у досліджувані групи, описує основні етапи роботи, акцентуючи особливості методів та методик, які використовувались на кожному з них.

У **третьому розділі** описані особливості поширеності цирозу печінки та захворювань, які його обумовили. З наведених даних зрозуміло, чому власне АСГ, НАСГ та ВГС привернули увагу автора і стали об'єктом даного дослідження.

У **четвертому розділі** наведені результати комплексного аналізу проявів фіброгенезу, ангіогенезу та репаративної регенерації. Оцінка відносної площі, яку займають α -SMA+ фіброгенні клітини, CD31+ та CD34+ ендотеліоцити, CK19+ епітеліоцити з біліарним фенотипом, CD68+ макрофаги та альціан+ колагенові волокна дозволила створити набір кількісних критеріїв для дослідження процесів фіброзу і репарації. Оцінка діапазону їх змін та визначення значущих відмінностей у частоті виявлення показників стали підставою для виділення трьох морфогенетичних варіантів репаративних процесів.

У **п'ятому розділі** проаналізовані особливості процесів фіброзу та репарації, тканинної реорганізації, процесів регресії фіброзу при різних нозологічних формах, їх асоціації з проявами пошкодження та клітинної інфільтрації та представлені рекомендації для діагностики змін у тканині печінки на пізній стадії хронічного гепатиту.

Шостий розділ присвячений питанням патогенезу фіброзу та репарації. Зокрема це стосується підтвердження ролі ожиріння при НАСГ. Крім того наводяться дані експериментальних досліджень по виявленню антифібротичного ефекту УДХК та проглітазону приодночасному введенні з тетрахлорметаном. Важливим результатом є розробка автором напівкількісної шкали, яка дозволяє комплексно оцінити зміни у печінці тварин і може використовуватись у подальших дослідженнях з використанням даної моделі.

У **сьомому розділі** аналізуються та узагальнюються основні результати роботи в контексті останніх даних інших дослідників. Автор наводить механізми, які пояснюють одержані результати, та аргументує існуючі протиріччя.

Висновки дисертації логічно підсумовують результати роботи, відповідають поставленим завданням та меті дослідження.

Структура автореферату цілком відповідає структурі дисертації, а зміст відображає основні положення дисертаційної роботи. Текст дисертації та автореферату викладено літературною українською мовою, грамотно і логічно.

Зауваження щодо змісту дисертації

Зауважень принципового характеру немає.

Для дискусії варто задати такі питання:

1. Чи варто включати таку ознаку, як дуктулярна реакція у діагностичні схеми, на зразок напівкількісних шкал, розроблених для стеатогепатиту та вірусного гепатиту С?
2. При якому з морфогенетичних варіантів репарації/фіброзу телоцити відіграють більш важливу роль і які вірогідні механізми участі/впливу цієї клітинної популяції?
3. Чи має, на Вашу думку, значення ступінь чи інші особливості стеатозу для прогресування захворювання?

Відповідність дисертації поставленим вимогам.

Дисертаційна робота Гаврилюк Олени Михайлівни є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, в якій представлено теоретичне узагальнення та запропоноване нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у розробці концепції морфогенезу процесів загострення та репарації при хронічному гепатиті, вирішенні деяких питань патогенезу та обґрунтуванні використання морфологічних діагностичних критеріїв неалкогольного стеатогепатиту, алкогольного стеатогепатиту та вірусного гепатиту С.

Отримані результати мають як фундаментальне теоретичне, так і практичне значення і, таким чином, дисертація Гаврилюк О.М. є закінченою самостійною науковою працею і за своєю актуальністю, новизною та практичним значенням відповідає п.11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року) та Наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» щодо дисертацій на присудження наукового ступеня доктора медичних наук, дисертація відповідає спеціальності 14.03.02 — патологічна анатомія, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри патологічної анатомії,

судової медицини та права

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

А.О.Гаврилюк

А.О.Гаврилюк



Підпис *Гаврилюк А.О.*
свідчить про
справу *Гаврилюк А.О.*
Відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І.Пирогова
А.О.Гаврилюк
20 0