

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Дядик Олени Олександрівни на дисертаційну роботу Мазур Олени Юріївни «Патоморфологічні зміни легень в осіб із ожирінням (експериментально-патоморфологічне дослідження)» представлену до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.074 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

Ступінь актуальності обраної теми.

Згідно даних ВООЗ та даних наукових досліджень останніх десятиліть ожиріння стало критичною сучасною медико-соціальною проблемою системи охорони здоров'я серед дорослого та дитячого населення планети, зокрема тому, що надмірна вага та ожиріння є доведеними чинниками ризику розвитку цілої низки коморбідних захворювань та ранньої смерті. До найпоширеніших захворювань відносять патологію серцево-судинної, травної, кістково-м'язової, ендокринної, дихальної систем, злоякісні новоутвори різноманітних анатомічних ділянок та інші.

Останнім часом інтерес до розвитку коморбідної патології легень в осіб з ожирінням стрімко зростає. Це обумовлено ще й тим, що хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з лідируючих причин смертності у світі. Зростання частоти ХОЗЛ у високоіндустріалізованих країнах супроводжується зростанням поширеності ожиріння, частота їх поєднання в різних країнах може сягати половини випадків серед виявлених хворих на легеневу патологію.

В сучасній літературі вдається знайти цілу низку досліджень присвячених вивченню клініко-інструментальних, лабораторно-біохімічних та функціональних показників у пацієнтів із захворюваннями легень та супутнім ожирінням, поряд з цим морфологічні дослідження вибіркові та нечисленні. Поодинокі дослідження, які б охоплювали аналіз імунологічних,

ультраструктурних, гістологічних та імуногістохімічних змін легень у осіб з ожирінням. Враховуючи все наведене зрозуміло, що на сьогодні залишається важливим досліджувати спільні патогенетичні шляхи, патоморфологічні зміни та персоналізовані методи лікування захворювань легень та їх та профілактики у пацієнтів з ожирінням. Зв'язок між імунологічними, ультраструктурними, гістологічними, гістохімічними та імуногістохімічними змінами на багатьох рівнях дозволить отримати ґрунтовні дані щодо асоційованої з ожирінням легеневої патології.

Подальший розвиток у пошук нових комплексних даних, з одночасним застосуванням множинних методів дослідження, щодо захворювань легень у осіб з ожирінням є перспективним та своєчасним, а обрана Мазур О.Ю. тема дисертаційної роботи без сумніву є актуальною.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

У дисертаційній роботі використано сучасні інформативні та пріоритетні, адекватні поставленим задачам методи дослідження, у тому числі і статистичної обробки результатів. Робота виконана на високому методичному та методологічному рівнях, базується на достатній кількості ретроспективного дослідження – 11149 автопсій за останню декаду, серед яких відібрано 970 випадків померлих з ожирінням. Дисертанткою проведено проспективне дослідження, що складалося з експериментальної частини загальною вибіркою 120 особин та з досліджень легень померлих осіб з ожирінням загальною вибіркою 60 осіб.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії та судової медицини «Вивчення патоморфологічних

особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево- судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду для удосконалення їх морфологічної діагностики шляхом проведення патоморфологічного дослідження автопсійного, операційного та біопсійного матеріалу у співставленні з клінічними даними» (номер державної реєстрації 0118U000100, 2018-2022 рр.) та «Вивчення патогенетичних механізмів та патоморфологічних особливостей захворювань ендокринної, серцево-судинної, дихальної, нервової, травної, сечовидільної та репродуктивної систем з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (номер державної реєстрації 0122U201668, 2023-2027 рр.).

Новизна дослідження та отриманих результатів.

Дисертанткою створено власні моделі експериментального аліментарного ожиріння та тютюнопаління, які ефективно апробовані, прості в відтворенні для майбутніх наукових досліджень. В даному дослідженні вперше було встановлено комплексні ультраструктурні та патоморфологічні зміни легень в умовах експерименту та у осіб з ожирінням, вивчено їх взаємозв'язок з рівнем сироваткового лептину, а також ступенем експресії лептину в легенях. Було встановлено, що значний інтра- та перибронхіальний склероз, вогнищевий склероз міжальвеолярних перетинок а також легеневий артеріоло- та артеріосклероз легень у осіб з ожирінням супроводжувався помірною та значною експресією лептину в легенях. Дані критерії значно доповнюють сучасні дані та в перспективі дозволяють передбачати та попереджувати виникнення легеневої патології в осіб із ожирінням.

Вперше було проведено аналіз патоморфологічних змін легень в умовах експериментально змодельованого поєднання ожиріння та тютюнопаління, що продемонструвало відсутність якісних відмінностей із станом експериментального ожиріння як при оцінці патоморфологічних змін, так і рівня сироваткового лептину. Це свідчить про вагому роль саме чинника ожиріння у розвитку ХОЗЛ.

Отримані дані можуть бути використаними для удосконалення існуючих клінічних протоколів введення хворих із ожирінням та покращення превентивних заходів розвитку легеневої патології у них.

Практичне значення результатів дослідження.

У дисертаційній роботі на основі результатів імунологічного, гістологічного та імуногістохімічного досліджень дисертантка розробила необхідний перелік кількісних та напівкількісних критеріїв та оціночну шкалу для визначення вираженості патологічних змін легень у осіб з ожирінням.

Комплексне патоморфологічно-експериментальне дослідження дозволило сформулювати критерії патоморфологічної діагностики легень при ожирінні, тютюнопалінні та при комбінованому впливі, що покращить та прискорить діагностику цих станів в умовах прозектури.

Було розроблено експериментальні моделі аліментарного ожиріння та тютюнопаління, які із доведеною ефективністю використання можуть бути застосовані для виконання під час експериментальних досліджень у статевозрілих щурів. Було розроблено власну модель носилок-ваг які можуть бути застосовані в будь-яких патологоанатомічних бюро та відділеннях, що дозволить здійснювати зважування покійних. Це важливо не лише при надмірній масі тіла, а й при дефіциті ваги та оцінки прижиттєвих захворювань та їх адекватного лікування. Створено власні анкетні форми опису патологічних змін структурних елементів легень, власну шкалу оцінки виявлених змін, яка може застосовуватись в усіх патологоанатомічних бюро та відділеннях.

Оцінка дисертаційної роботи за змістом.

Дисертаційна робота викладена науковою літературною українською мовою, написана за класичним сценарієм з врахуванням сучасних вимог до оформлення дисертацій: анотація (українською та англійською мовами), список публікацій здобувача за темою дисертації, вступ, огляд літератури, характеристика об'єктів та методів дослідження, чотири розділи власних

досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Робота ілюстрована 16 таблицями та 70 рисунками. У списку використаних джерел, який включає 290 посилань, переважають зарубіжні автори (7 посилань написані кирилицею, 283– латиною).

Розділ 1 (огляд літератури), складається з розгляду епідеміології та етіопатогенезу ожиріння, сучасних поглядів на жирову тканину, як ендокринний орган, з висвітленням функції адипоцитокінів та їх ролі у формуванні коморбідної патології при ожирінні, проаналізовано та описано дані про патоморфологічні зміни легень при ожирінні та інших захворюваннях. Розділ добре висвітлює проблему, ілюструє останні здобутки у діагностиці ожиріння та асоційованої патології органів та систем, зокрема дихальної системи, авторкою проаналізовано сучасні дані з врахуванням останніх наукових форумів.

У розділі 2 «**Матеріали та методи дослідження**» представлено дизайн дослідження, загальна характеристика матеріалів, методів та методик дослідження. Проаналізовано 970 випадки з ознаками інсульту з 2013 по 2022 роки. Проспективний матеріал включав 60 секційний випадок померлих з ожирінням з використанням гістологічного, гістохімічного та імуногістохімічного методів досліджень та 120 особин статевозрілих щурів-самців з використанням імунологічного, ультраструктурного, гістологічного, гістохімічного та імуногістохімічного методів досліджень.

Розділ 3 «Аналіз архівного автопсійного матеріалу за останні 10 років (2013-2022 рр.)». Дисертанта проаналізувала віково-статевий розподіл померлих з ожирінням, здійснила патологоанатомічний та патоморфологічний аналіз основних причин смерті та супутньої патології за 10 років. Було встановлено, що ожиріння спостерігалось майже удвічі частіше у жінок, ніж у чоловіків. Також виявлено, що середній вік померлих жінок був достовірно вищим, аніж такий у чоловіків. У структурі основних причин смерті виявлено значне переважання хвороб системи кровообігу та інфекційних захворювань.

Серед супутніх патологій було встановлено переважання захворювань системи кровообігу, дихальної та ендокринної систем. Дисертантка, опираючись на отримані дані, також акцентує увагу на те, що захворювання легень було виявлено у 626 випадках.

Розділ 4 «Експериментальне дослідження патології легень у щурів з формуванням моделі ожиріння та пасивного тютюнопаління» складається з п'ятих підрозділів: аналізу антропометричних показників експериментальних груп, аналізу змін рівня сироваткового рівня лептину, ультраструктурних та патоморфологічних, імуногістохімічних змін легень щурів у різних експериментальних групах.

Авторка встановила, достовірну ($p < 0,001$) різницю між середніми показниками маси тіла щурів у групі контролю (КЛ) у порівнянні із групами з ожирінням (О) та поєднаним експериментальним впливом (ОК). Достовірні ($p = 0,05$) відмінності показника ІМТ було виявлено при порівнянні групи КЛ із групами з модельованим курінням (К), О та ОК, а також при порівнянні груп К і О та К і ОК відповідно ($p < 0,001$).

Встановлено, що в дослідних групах О та ОК збільшення маси тіла, ІМТ та коефіцієнта Лі було пов'язане ($p < 0,05$) із підвищенням рівня лептину в сироватці крові (у групі О – $r = 0,78$, $r = 0,70$ і $r = 0,64$ і група ОК - $r = 0,76$, $r = 0,66$ і $r = 0,57$).

Дисертантка встановила, що ультраструктурні зміни, зафіксовані у групі щурів ОК та у групі щурів О включали значимі зміни респіраторних (дифузна колагенізація інтерстицію міжальвеолярних перетинок з формуванням пучків великого розміру) та повітроносних (дифузна колагенізація стінки бронха з формуванням пучків великого розміру) відділів. Виявлені ультраструктурні особливості легень у групах О та ОК якісно поміж собою не відрізнялись. Що дозволило висунути припущення про те, що зміни респіраторних та

повітроносних відділів розвивались незалежно від наявності чи відсутності прямого пошкоджуючого впливу пасивного тютюнопаління на легені.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що за наявності експериментального аліментарного ожиріння у щурів розвивалися хронічний бронхіт, емфізема, вогнищевий пневмосклероз та ознаки легеневої гіпертензії. Слід зазначити, що при одночасному застосуванні експериментального ожиріння та тютюнопаління зміни в легенях якісно не відрізнялись. Подібні результати виявлено за при імуногістохімічному дослідженні та дозволили встановити, що ступінь експресії лептину був найвищим в групах О та ОК.

Дисертанткою було доведено, що найвищі показники сироваткового рівня лептину, виражені патологічні зміни легень, найвищі показники експресії лептину в легенях спостерігалися в групах О та ОК, незалежно від застосування прямого пошкоджуючого впливу на легені.

Розділ 5 «Дослідження легень в осіб з ожирінням». Даний розділ складається з трьох підрозділів: статево-вікових та антропометричних показників груп дослідження з аналізом основних причин смерті та смертельних ускладнень, патоморфологічних змін легень у різних групах дослідження та імуногістохімічного дослідження легень у дослідних групах

Автор зауважила, що незважаючи на наявність ожиріння у померлих групи 2 у 23,3% випадках діагноз ожиріння не було включено в структуру заключного клінічного діагнозу, а прижиттєве зважування та вимірювання зросту з наступним визначенням індексу маси тіла було зафіксовано лише у 10% від усіх випадків померлих досліджуваної групи.

Дисертантка встановила, що у померлих з нормальною масою тіла та померлих з ожирінням, без діагностованих коморбідних захворювань, які прямо чи опосередковано були асоційовані із патологічними змінами легень, причиною смерті найчастіше ставали цироз печінки та злоякісні новоутворення різноманітних анатомічних локалізацій. При аналізі летальних

ускладнень, які були рубрифіковані як безпосередня причина смерті, встановлено, що перелік таких ускладнень був однаковим для померлих двох груп, однак відрізнявся кількісно.

У померлих із ожирінням дисертантка довела наявність патоморфологічних та гістохімічних змін притаманних хронічному бронхіту, емфіземі легень, вогнищевому пневмосклерозу та початковим проявам легеневої гіпертензії. Встановила значну експресію лептину у померлих групи 2, а також значну експресію колагену IV типу, тоді як в групі контролю було встановлено незначний ступінь експресії.

Також авторкою було доведено, що ступінь експресії лептину та колагену IV типу були пов'язаними з виявленими патоморфологічними змінами: у померлих контрольної групи з незначними патоморфологічними змінами у легенях визначали незначний рівень експресії лептину та колагену IV типу, а в померлих з ожирінням та значними патоморфологічними змінами легень виявляли помірну та значну експресію лептину, значну експресію колагену IV типу. Вищеописані зміни дозволяють стверджувати, що розвиток патологічних змін повітроносних шляхів, респіраторних відділів легень, а також легневих судин були асоційовані із наявністю ожиріння у померлих.

Розділ 6 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», у якому коротко підсумовуються результати проведеного дослідження. Зроблено загальний висновок, що розвиток цілої низки патологічних змін повітроносних шляхів, респіраторних відділів легень, а також легневих судин асоційовані із наявністю ожиріння і безпосередньо з ним пов'язані. Підсумовуючи отримані результати експериментальної частини дослідження автор вказує, що найвищі показники сироваткового рівня лептину, виражені патологічні зміни легень, найвищі показники експресії лептину в легенях спостерігалися в групах з модельованим ожирінням, незалежно від застосування прямого пошкоджуючого впливу на легені.

Наведені таблиці та рисунки відповідають результатам та акцентують основні наукові здобутки.

Висновки дисертації повністю відповідають поставленим задачам дослідження, закономірно випливають з проведених досліджень та відображають основні результати виконаної дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації цілком конкретні та можуть бути використані у практичній роботі лікаря-патологоанатома.

Список використаних джерел літератури містить достатню кількість актуальних наукових публікацій за останні 5 років.

Повнота викладення наукових положень, висновків і рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: 6 статей, які входять до міжнародних наукометричних баз, стаття у періодичному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Web of Science та 4 тези у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій.

Кількість друкованих робіт, необхідних для захисту дисертації, цілком достатня. Аналіз внеску авторки в публікаціях у співавторстві показав, що внесок Мазур О.Ю. в них вирішальний.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати даного дослідження несуть вагоме теоретичне та практичне значення з огляду на використання експериментальної частини та значний перелік застосованих методів дослідження, що дозволило значно поглибити наявні наукові дані про коморбідну патологію легень в осіб з ожирінням. Зокрема результати експериментальної частини дослідження а також запропоновані моделі ожиріння та тютюнопаління можуть бути відтвореними в подальших наукових дослідженнях, а запропонована модель носилок-ваг може бути використаною в рутинній роботі патологоанатомічних відділень та бюро. Автор проаналізувала зміни повітроносних та респіраторних відділів, а також

судин легень та розробила анкетні форми для повноти опису та оцінки виявлених змін, та запропонувала власну шкалу оцінки таких, що безсумнівно може бути використано як в теоретичному так і в практичному напрямках сучасної патоморфології.

Зауваження до дисертації.

В цілому позитивно оцінюючи результати дисертаційної роботи, при її аналізі було виявлено наступні зауваження:

1. У роботі зустрічаються русизми, поодинокі граматичні помилки.
2. Огляд літератури є дещо завеликим та занадто деталізованим.
3. Доповненням дисертації могли б стати конкретизовані позначки на фотографіях, незважаючи на детальний опис здійснений дисертанткою до кожної з них.

В цілому дисертація написана грамотно та доступно, носить клініко-морфологічний характер, ілюстрована достатньою кількістю малюнків та таблиць. Авторка демонструє хороше знання питання та достатньо глибоко аналізує отримані результати. Наведені зауваження не носять принципового значення, ніяким чином не впливають на зміст дисертації.

Питання до дисертантки в межах наукової дискусії:

1. Серед сучасної літератури можна знайти дані про раніше апробовані та застосовані експериментальні моделі ожиріння, які ґрунтуються на різноманітних підходах до формування у тварин ожиріння. Які моделі експериментального ожиріння Вам відомі? Поясніть, чому Вами було прийнято рішення про застосування власної моделі та чим вона відрізняється від існуючих?
2. Виходячи з отриманих Вами даних, переважаючою патоморфологічною ознакою в усіх піддослідних групах був фіброз легень. Як Ви можете пояснити активізацію процесів фіброгенезу при модельованому ожирінні?
3. Який, на Вашу думку, є практичний вихід отриманих Вами результатів та яке

конкретне відображення він може знайти в клінічній медицині?

Не було виявлено порушень академічної доброчесності при розгляді дисертаційної роботи Мазур Олени Юріївни на здобуття ступеня доктора філософії.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Мазур О.Ю. є завершеним науковим дослідженням, виконана на достатній кількості спостережень з використанням сучасних інформативних методик діагностики. Отримані нові науково обгрунтовані результати, достатньо висвітлені у наукових публікаціях та оприлюднені на наукових форумах. Робота у сукупності вирішує конкретне наукове завдання щодо покращення патоморфологічної діагностики змін легень у осіб з ожирінням, має конкретне практичне значення, відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки від 12.01.2017 № 40, а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

**Завідувачка кафедри морфології,
клінічної патології та судової медицини
Національного університету охорони здоров'я
України імені П.Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор**

Олена ДЯДИК

