

ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувача кафедри патологічної анатомії
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця доктора
медичних наук, професора Гички Сергія Григоровича
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 з галузі знань 22 Охорона здоров'я за
спеціальністю 222 Медицина**

Ступінь актуальності обраної теми.

Протягом останніх 50 років у світі спостерігається значне зростання рівня ожиріння. Ожиріння підвищує ймовірність виникнення ряду захворювань і станів, асоційованих зі зростанням смертності. До них відносяться цукровий діабет 2 типу (ЦД 2), метаболічний синдром, гіперліпідемія, серцево-судинні захворювання, хронічна ниркова недостатність (ХНН), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), певні види злоякісних новоутворень, захворювання дихальної системи, зокрема, обструктивне апное сну, та інші.

Із даного переліку захворювань слід виокремити коморбідну патологію легень з огляду на контроверсійність сучасних наукових даних щодо зв'язку ожиріння із її розвитком та особливостями перебігу. У той час як тютюнопаління є давно відомим та доведеним чинником ризику розвитку легеневої патології, зокрема, хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), хронічного бронхіту (ХБ), емфіземи, раку легень, значення впливу ожиріння на виникнення патологічних змін різних відділів легень, у тому числі патоморфологічні, гістохімічні та імуногістохімічні їх особливості, вивчено недостатньо.

Тому, актуальність проведеного дисертаційного дослідження не викликає сумніву, а його результати мають вагомe значення не лише для морфологів, але й для терапевтів, пульмонологів та ендокринологів. Отримані результати дослідження можуть слугувати підставою для удосконалення існуючих клінічних протоколів введення хворих із ожирінням, покращенню превентивних заходів розвитку легеневої патології у хворих із ожирінням та посилення рівня просвітницької роботи серед населення.

Дана дисертаційна робота продовжує науковий напрям з вивчення морфологічних процесів у легенях при ожирінні, а отже обрана Мазур О.Ю. тема дисертаційної роботи є актуальною.

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

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, обумовлені адекватно обраними науково-методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань, достатнім обсягом дослідженого матеріалу, використанням адекватних морфологічних методів дослідження із високим рівнем науково-інформаційного супроводу та відповідною статистичною обробкою. В роботі проведено ретроспективний аналіз за останнє десятиріччя, опрацьовано 11,149 автопсій, з яких виокремлено 970 автопсійних випадків померлих із ожирінням. Також проведено проспективне дослідження 60 автопсійного випадку, яке включало 30 осіб без діагностованого ожиріння та 30 осіб із ожирінням; у дослідження включались лише померлі без діагностованих захворювань, які прямо чи опосередковано були асоційовані із патологічними змінами легень (захворювання серця та судин, хронічні захворювання легень, зокрема зумовлені тютюнопалінням, COVID-19, пневмонії різної етіології, системні захворювання сполучної тканини, цукровий діабет). В експериментальне

дослідження було включено 120 статевозрілих білих щурів-самців з подальшим моделюванням експериментального ожиріння та пасивного тютюнопаління.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево- судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду для вдосконалення їх морфологічної діагностики шляхом проведення патоморфологічного дослідження автопсійного, операційного та біопсійного матеріалу у співставленні з клінічними даними» (№ державної реєстрації 0118U000100) та «Вивчення патогенетичних механізмів та патоморфологічних особливостей захворювань ендокринної, серцево–судинної, дихальної, нервової, травної, сечовидільної та репродуктивної систем з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (№ державної реєстрації 0123U201668).

Новизна дослідження та отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше проаналізовано гендерний та віковий розподіл, а також основні причини смерті та супутню патологію померлих з ожирінням у медичних закладах Львівської області та м. Львів. Встановлено, що ожиріння реєструється майже удвічі частіше у жінок, аніж у чоловіків. Водночас середній вік померлих жінок ($67,2 \pm 0,5$ років) виявився достовірно ($p < 0,001$) вищим, аніж такий у чоловіків ($62,5 \pm 0,4$ роки). Виявлено, що у структурі основних причин смерті в осіб із ожирінням основну частку склали хвороби системи кровообігу – $41,1 \pm 1,5\%$ (439 випадків), інфекційні хвороби – $23,6 \pm 1,3\%$, (252 випадки), а також хвороби органів травлення – $13,0 \pm 1,0\%$ (139 випадків). Серед супутніх причин смерті в осіб із ожирінням, як і у випадку основних причин, також найчастіше реєструвались хвороби системи кровообігу – $42,4 \pm 1,0\%$ (955

випадків). Вагомою виявилась частка захворювань дихальної системи – $27,8 \pm 0,9\%$ (626 випадків).

У померлих із ожирінням виявлено патоморфологічні та гістохімічні зміни притаманні хронічному бронхіту, емфіземі легень, вогнищевому пневмосклерозу та початковому прояву легеневої гіпертензії. Імуногістохімічне дослідження дозволило встановити помірну («++») та значну («+++») експресію лептину у групі померлих із ожирінням.

Вперше встановлено, що ступінь вираженості патологічних змін був взаємопов'язаним із ступенем експресії лептину легеневою тканиною як у померлих осіб із ожирінням, так і в експерименті. У групі померлих із нормальною масою тіла та виявленими незначними та помірними патологічними змінами, ступінь експресії лептину було оцінено як «незначний» («+»), натомість у групі померлих із ожирінням діагностовано значну («+++») експресію лептину легеневою тканиною.

Як при дослідженні даного показника у померлих із ожирінням, в експерименті було виявлено, що ступінь вираженості патологічних змін був взаємопов'язаним із ступенем експресії лептину легеневою тканиною. У групі контролю із невираженими патологічними змінами, ступінь експресії лептину було оцінено як негативний («-»); у групі з модельованим тютюнопалінням із помірними патологічними змінами – як незначний («+»), натомість у групах з модельованим ожирінням та модельованим ожирінням і тютюнопалінням, де у щурів встановлено значні патоморфологічні зміни, – значну («+++») експресію лептину легеневою тканиною, відповідно.

При одночасному застосуванні експериментальних моделей ожиріння та тютюнопаління було вперше встановлено, що патоморфологічні зміни легень якісно не відрізнялись від таких, виявлених у групі із ізольованим застосуванням експериментальної моделі ожиріння.

Вперше було встановлено комплексні ультраструктурні та патоморфологічні зміни тканини легень у осіб з ожирінням, вивчено їх

взаємозв'язок з рівнем сироваткового лептину, а також ступенем експресії лептину легеневою тканиною, що дозволило сформувати цілу низку діагностичних критеріїв оцінки патологічних змін повітроносних шляхів, респіраторних відділів, а також судин легень. Дані критерії значною мірою доповнюють сучасні дані та дозволяють передбачати та попереджувати виникнення легеневої патології в осіб із ожирінням.

Практичне значення результатів дослідження.

У рамках проведеного дослідження розроблено власну модель експериментального аліментарного ожиріння, тютюнопаління, а також розроблено та виготовлено медичні ваги-носії для рутинного застосування в практиці патологоанатомічних бюро та відділень.

На підставі даних комплексного патоморфологічно-експериментального дослідження авторкою запропоновано критерії патоморфологічної діагностики легень при ожирінні, тютюнопалінні та при комбінованому впливі, які дозволяють покращити і прискорити діагностику цих станів в умовах прозектури.

Оцінка дисертаційної роботи за змістом.

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертаційна робота викладена українською мовою. Робота ілюстрована 16 таблицями та 70 рисунками. У списку використаних джерел, який включає 290 посилань, переважають зарубіжні автори (7 посилань написані кирилицею, 283– латиною).

У детальному огляді літератури (**Розділ 1**) авторка аналізує стан проблеми, посилаючись на найбільш вдалі та коректні джерела, що підтверджує важливість обраного дослідження, визначає проблемні питання та окреслює основні напрями їх подальшого вирішення. Даний розділ висвітлює проблеми ожиріння та його епідеміологічних особливостей,

етіопатогенетичні аспекти ожиріння, поняття адипокінів, а також безпосередньо лептину та його роль в організмі людини, коморбідну патологію, асоційована із ожирінням, зокрема захворювання легень, розглянувши безпосередньо особливості патоморфологічних змін легень при ожирінні. Також окремих підрозділ присвячений значенню та ролі впливу тютюнопаління на етіопатогенез захворювань легень, а також впливу поєднання ожиріння та тютюнопаління на виникнення захворювань легень.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» авторкою подається необхідна інформація щодо обсягу та методів дослідження. детально описано дизайн, об'єкт, та методи дослідження. Проаналізовано ретроспективний матеріал – 970 автопсійних випадків померлих із ожирінням. Проспективний матеріал включав 60 секційних випадків померлих без та із ожирінням, без діагностованих захворювань, які прямо чи опосередковано були асоційовані із патологічними змінами легень (захворювання серця та судин, хронічні захворювання легень, зокрема зумовлені тютюнопалінням, COVID-19, пневмонії різної етіології, системні захворювання сполучної тканини, цукровий діабет

У Розділі 3 «Аналіз архівного автопсійного матеріалу» авторкою досліджено віково-статевий розподіл у померлих із ожирінням, а також здійснено патологоанатомічний та патоморфологічний аналіз основних причин смерті і супутніх захворювань.

Дисертантка встановила, що ожиріння спостерігалось майже удвічі частіше у жінок, аніж у чоловіків: частка померлих чоловіків із ожирінням склала $35,8 \pm 1,5\%$ (347 випадків), натомість частка жінок виявилась майже удвічі вищою і становила $64,2 \pm 1,5\%$ (623 випадки) із загальної вибірки чисельністю 970 випадків. Середній вік померлих жінок ($67,2 \pm 0,5$ років) вищий, аніж такий у чоловіків ($62,5 \pm 0,4$ роки).

У структурі основних причин смерті в осіб із ожирінням основну частку складала хвороби системи кровообігу – $41,1 \pm 1,5\%$ (439 випадків),

інфекційні хвороби – $23,6 \pm 1,3\%$, (252 випадки), $77,4 \pm 2,6\%$ (195 випадків) з яких становили смерті з приводу COVID–19, а також хвороби органів травлення – $13,0 \pm 1,0\%$ (139 випадків).

Серед супутніх захворювань в осіб із ожирінням, як і у випадку основних причин, також найчастіше реєструвались хвороби системи кровообігу – $42,4 \pm 1,0\%$ (955 випадків). Другою за чисельністю групою захворювань стали хвороби дихальної системи – $27,8 \pm 0,9\%$ (626 випадків). $13,6 \pm 0,7\%$ (307 випадків) в осіб із ожирінням припадало на хвороби ендокринної системи, зокрема значиму частку склали випадки цукрового діабету 2 типу ($81,4 \pm 2,2\%$, 250 випадків).

Розділ 4 «Експериментальне дослідження патології легень у щурів з формуванням моделі ожиріння та пасивного тютюнопаління» побудований із п'яти частин, які включають аналіз антропометричних показників та змін рівня сироваткового рівня лептину, ультраструктурних, патоморфологічних та імуногістохімічних змін у різних експериментальних групах.

Дисертантка встановила наявність достовірної ($p < 0,001$) різниці між середніми показниками маси тіла щурів у групі контролю у порівнянні із групами ожиріння і ожиріння в умовах тютюнопаління. Достовірні ($p < 0,001$) відмінності у масі тіла було виявлено і при порівнянні груп курців і ожиріння та курців і ожиріння в умовах тютюнопаління між собою. Достовірні відмінності показника ІМТ було виявлено при порівнянні групи контролю із групами курців, ожиріння та ожиріння в умовах тютюнопаління, а також при порівнянні груп курців і ожиріння та курців і ожиріння в умовах тютюнопаління відповідно ($p < 0,001$).

Авторкою встановлено, що в дослідних групах ожиріння та ожиріння в умовах тютюнопаління збільшення маси тіла, ІМТ та коефіцієнта Лі було пов'язане ($p < 0,05$) із підвищенням рівня лептину в сироватці крові (у групі ожиріння – $r = 0,78$, $r = 0,70$ і $r = 0,64$ і група ожиріння в умовах тютюнопаління

- $r=0,76$, $r=0,66$ і $r=0,57$). Найвище значення середнього вмісту лептину у сироватці крові статевозрілих щурів-самців ($1,89 \pm 0,12$ нг/мл) авторкою виявлено у тварин групи О (група щурів з моделюванням експериментального ожиріння); цей показник виявився достовірно ($p < 0,001$) вищим у порівнянні із такими у тварин усіх інших дослідних груп.

Ультраструктурні зміни, зафіксовані дисертанткою у групі щурів із модельованим аліментарним ожирінням у поєднанні із пасивним тютюнопалінням (група ОК) та у групі щурів із модельованим аліментарним ожирінням (група 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 авторкою ультраструктурні особливості легень у групах О та ОК якісно поміж собою не відрізнялись, що дозволило авторці припустити, що описані зміни респіраторних та повітроносних відділів розвивались незалежно від наявності чи відсутності прямого пошкоджуючого впливу (наслідки дії якого описані у тварин групи К) пасивного тютюнопаління на легені.

При аналізі патоморфологічних змін дисертанткою було встановлено, що за наявності експериментального аліментарного ожиріння у щурів розвивалися хронічний бронхіт, емфізема, вогнищевий пневмосклероз та ознаки легеневої гіпертензії. Однак при одночасному застосуванні експериментального ожиріння та тютюнопаління зміни в легенях якісно не відрізнялись. Подібні результати виявлено авторкою за умов імуногістохімічного дослідження, та дозволили встановити, що ступінь експресії лептину був найвищим в групах О та ОК.

Найвищі показники сироваткового рівня лептину, виражені патологічні зміни легень, найвищі показники експресії лептину в легенях спостерігалися в групах О та ОК, однак дані зміни реєструвались у повітроносних шляхах,

респіраторних відділах та судинах легень незалежно від застосування прямого пошкоджуючого впливу на легені.

У Розділі 5 «Дослідження легень в осіб із ожирінням» викладено результати оцінки особливостей статеві-вікових та антропометричних показників груп дослідження, аналізу основних причин смерті та смертельних ускладнень; авторкою досліджено патоморфологічні та імуногістохімічні особливості змін легень.

Авторкою встановлено, що незважаючи на наявність ожиріння у померлих 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.

Дисертанткою було встановлено, що середня маса тіла померлих групи із ожирінням становила $98,6 \pm 4,3$ кг і виявилась достовірно ($p < 0,001$) вищою, аніж така у померлих групи 1, де цей показник склав $60,0 \pm 2,0$ кг. Закономірно, середнє значення ІМТ ($20,5 \pm 0,7$ у групі 1 та $34,7 \pm 1,3$ у групі 2) також виявилось достовірно ($p < 0,001$) вищим у померлих групи 2 у порівнянні із таким у контрольній групі.

При аналізі основних причин смерті померлих з нормальною масою тіла та померлих з ожирінням, без діагностованих захворювань, які прямо чи опосередковано були асоційовані із патологічними змінами легень, авторкою було встановлено, що в обох групах причиною смерті найчастіше були цироз печінки та злоякісні новоутворення різноманітних анатомічних локалізацій. При аналізі летальних ускладнень, які були рубрифіковані як безпосередня причина смерті, було встановлено, що перелік таких ускладнень був однаковим для померлих обох груп, однак відрізнявся кількісно.

У померлих із ожирінням було виявлено патоморфологічні та гістохімічні зміни притаманні хронічному бронхіту, емфіземі легень, вогнищевому пневмосклерозу та початковим проявам легеневої гіпертензії. Імуногістохімічне

дослідження дозволило встановити значну експресію лептину у померлих групи 2, а також значну експресію колагену IV типу, тоді як в групі контролю було встановлено незначний ступінь експресії. Ступінь експресії лептину та колагену IV типу були пов'язаними з виявленими патоморфологічними змінами. Так, у померлих контрольної групи з незначними патоморфологічними змінами авторкою виявлено незначний рівень експресії лептину та колагену IV типу, а в померлих із ожирінням та значними патоморфологічними змінами легень – помірну та значну експресію лептину та значну експресію колагену IV типу.

Дисертантка підсумовує отримані результати, зауважуючи, 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.

У Розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» за результатами проведеного дослідження здійснено їх узагальнення. Зроблено загальний висновок про те, що у померлих із ожирінням виявлено патоморфологічні та гістохімічні зміни притаманні хронічному бронхіту, емфіземі легень, вогнищевому пневмосклерозу та початковим проявам легеневої гіпертензії. Імуногістохімічне дослідження дозволило встановити помірну та значну експресію лептину та колагену IV типу у даної когорти померлих. Розвиток цілої низки патологічних змін повітроносних шляхів, респіраторних відділів легень, а також легневих судин у померлих у даному випадку асоційовані із наявністю ожиріння. Проведене дослідження дозволяє стверджувати, що ожиріння – це мультисистемне захворювання, що є не лише домінуючим чинником ризику ендокринних та серцево-судинних розладів, але провідною причиною розвитку важкої легеневої патології, зокрема ХОЗЛ із дифузною емфіземою, пневмосклерозом та вторинною артеріальною гіпертензією.

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

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

Практичні рекомендації цілком конкретні та можуть бути використані в роботі лікарів патологоанатомів та судово-медичних експертів.

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 достатня. Аналіз внеску авторки в публікаціях у співавторстві продемонстрував, що внесок Мазур О.Ю. у них вирішальний.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Дисертанткою розроблено та запропоновано критерії діагностики патоморфологічних змін легень з урахуванням змін сироваткового рівня лептину, а також власну модель експериментального аліментарного ожиріння, тютюнопаління, а також розроблено та виготовлено медичні ваги-носії для рутинного застосування в практиці патологоанатомічних бюро та відділень, які були широко впроваджені у практику охорони здоров'я. Проведене дослідження має цікаві практичні результати, які могли б, на мою думку, бути подані на авторські свідоцтва та патенти.

Зауваження до дисертації.

Значних зауважень до дисертаційної роботи, її змісту та оформлення немає.

Можна відмітити ряд несуттєвих недоліків:

- 1) у тексті дисертації зустрічаються поодинокі друкарські та стилістичні помилки, русизми;
- 2) Огляд літератури занадто обширний.

Питання до автора дисертації в межах наукової дискусії:

1. Яким чином Ви здійснювали відбір померлих для формування дослідних груп? Які були критерії включення та виключення до групи померлих із ожирінням та групи контролю?
2. Обґрунтуйте доцільність використання додаткового імуногістохімічного дослідження з використанням антитіл до колагену IV типу.
3. Який патогенетичний механізм розвитку патологічних змін легень, виявлених під час дослідження, був ведучим при ожирінні на Вашу думку?

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. Авторкою отримані нові науково обґрунтовані 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, робота має конкретне практичне значення, і отже 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.

**Завідувач кафедру
патологічної анатомії
Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця
доктор медичних наук, професор**

С.Г. Гичка

