

## ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету Жураківської Оксани Ярославівни на дисертаційну роботу Гірняка Ігора Івановича «Структурні зміни жовчних проток під впливом опію (експериментальне дослідження)», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.028 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, що утворена наказом МОН України №1136 від 26.10.2021 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

**Актуальність теми дисертації.** Актуальність обраної теми дисертаційної роботи не викликає сумнівів, оскільки за поширеністю захворювання гепатобіліарної системи займають 2-ге місце після атеросклерозу. Найчастіше виявляють холелітіаз та холестероз жовчного міхура, основним методом лікування яких залишається холецистектомія. Щороку в світі виконують 2,5 млн подібних операцій, що поступається місцем за частотою лише апендектомії. За даними української статистики, біліарна патологія займає 1-ше місце у структурі гастроентерологічних захворювань, при цьому щороку зростає кількість оперативних втручань на жовчному міхурі. Незважаючи на очевидні успіхи, які досягнуті за останні десятиріччя в діагностиці та лікуванні захворювань гепатобіліарної системи, до сьогодні деякі питання остаточно не вирішені або є протиріччя з приводу їхнього тлумачення. Насамперед це стосується взаємовідносин між жовчнокам'яною хворобою, хронічним холециститом і дискінезіями жовчовивідних шляхів. Рання діагностика та лікування патології жовчовивідної системи мають велике клінічне значення внаслідок можливості запобігти трансформації функціональних порушень у жовчовивідній системі в органічну патологію – у

хронічний холецистит та жовчнокам'яну хворобу. Також порушення пасажу жовчі втягує у патологічний процес печінку, що може призводити до розвитку запального процесу, фіброзу, а при хронічному перебігу процесу – до розвитку цирозу печінки.

Опіїдні анальгетики завдяки вираженим знеболюючим властивостям є незамінні в практичній медицині, оскільки широко використовуються для зняття больового синдрому в онкології, травматології, при інфаркті міокарда, неврологічних захворюваннях, а також застосовуються при лікуванні опіїдної наркоманії. Проте, тривале і неправильне застосування препаратів опіїдного ряду може призводити до інтоксикації організму, до ураження різних органів і систем, до розвитку абстинентного синдрому та до смерті від передозування. Тому вивчення структурних змін жовчних проток при тривалому застосуванні опіїдного анальгетика дозволить встановити безпечні терміни застосування опіїдів у клінічній практиці та розробити нові патогенетично обгрунтовані методи лікування ускладнень та профілактики гепатобіліарної системи, що виникають при опіїдній інтоксикації організму.

Виходячи із вищевикладеного, дисертація Гірняка Ігора Івановича «Структурні зміни жовчних проток під впливом опіїду (експериментальне дослідження)» є актуальною і перспективною.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією “Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо- та позаутробному періодах розвитку, за умов впливу екзо- та ендогенних факторів” (номер державної реєстрації 0115U000041), яка виконувалася згідно з державним планом та програмою впродовж 2015-2019 років.

**Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.** Автором уперше показано індивідуальні топографо-анатомічні особливості

формування спільної жовчної протоки у щура за умов фізіологічної норми. Встановлені особливості архітектоніки поза- та внутрішньопечінкових жовчних проток білого щура в нормі.

Дисертантом уперше на основі комплексних методів дослідження виявлені особливості структурної перебудови жовчних проток та їх гемомікроциркуляторного русла за умов тривалого впливу налбуфіну. Це дозволило Ігорю Івановичу встановити етапність морфологічних змін при тривалому впливі опіоїдів (ранніх (зворотних) морфологічних змін (2 тижні експерименту); розвитку морфологічних змін проліферативно-запального характеру (4 тижні експерименту) і пізніх (незворотних) морфологічних змін дегенеративно-деструктивного характеру) і з'ясувати безпечні терміни застосування опіоїду налбуфіну.

**Теоретичне значення результатів дослідження.** Автором істотно доповнені існуючі відомості про особливості будови, топографії і кровопостачання жовчних шляхів щурів за умов фізіологічної норми та дано їх кількісну характеристику.

Теоретичне значення дисертаційного дослідження полягає в тому, що автором уперше з використанням морфометричних та статистичних методів визначені показники діаметра внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток та внутрішні діаметри судин гемомікроциркуляторного русла що їх кровопостачають у нормі та їхню перебудову при опіоїдній інтоксикації.

**Практичне значення результатів дослідження.** Встановлені автором морфологічні закономірності перебудови жовчних шляхів за умов тривалого впливу опіоїду налбуфіну можуть виступати теоретичним підґрунтям для удосконалення існуючих та розробки нових патогенетично обґрунтованих методів лікування захворювань гепатобіліарної системи при опіоїдній інтоксикації.

Матеріали дисертації можуть бути використані при написанні підручників, навчальних посібників і монографій з анатомії людини, патологічної анатомії, гастроентерології.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в наукову роботу кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету (затв. 13 січня 2021 р.), кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (затв. 21 січня 2021 р.), кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (затв. 12 лютого 2021 р.), кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету (затв. 4 лютого 2021 р.), кафедри анатомії людини Української медичної стоматологічної академії (затв. 11 лютого 2021 р.), кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету (затв. 26 лютого 2021 р.), кафедри анатомії людини Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (затв. 25 лютого 2021 р.), кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 25 лютого 2021 р.), кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (затв. 9 червня 2021 р.), кафедри морфології Медичного інституту Сумського державного університету (затв. 12 січня 2021 р.).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дослідження виконано на 92 статевозрілих білих щурах-самцях із початковою масою 180–220 г із використанням комплексу сучасних інформативних та адекватних поставленій меті методів дослідження. Утримання тварин, всі експерименти (моделювання хронічного опіоїдного впливу та його корекція) і забір матеріалу здійснювались з дотриманням етичних та законодавчих вимог при виконанні наукових робіт з використанням експериментальних тварин, що підтверджено висновком комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №6 від 22 червня 2021 року).

Кількість тварин, як в цілому так і в кожній серії, була достатньою для того, щоб створити репрезентативні статистичні вибірки кількісних показників, що визначалися. Об'єм фактичного матеріалу власних досліджень достатній для дискусії, обґрунтування наукових положень, гіпотез і рекомендацій науково-практичного використання здобутих результатів.

Мета і завдання, які поставлені для її досягнення, сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках.

Відповідно до мети і завдань роботи було визначено дизайн дослідження та структуровано експериментальний матеріал. Матеріали, методи досліджень та статистичної обробки отриманих результатів експерименту, положень дисертації отриманих автором складають підґрунтя вірогідності тверджень і висновків, які не викликають жодних застережень. Усі наукові положення і рекомендації чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Поставлені завдання чітко вирішені. Дисертант послідовно і логічно виклав отримані результати, підтвердив їх численним ілюстративним матеріалом та статистичними даними, які засвідчують достовірність і значущість проведених досліджень. Вважаю кількість ілюстративного матеріалу достатньою для узагальнення і висновків щодо морфо-функціональної перебудови жовчних проток за умов опіюїдної інтоксикації.

Висновки, які робить автор, обґрунтовані і логічно випливають з отриманих результатів, відповідають меті і завданням дослідження. Вони науково обґрунтовані, побудовані за змістом дисертації і достатньо чітко висвітлені в наукових публікаціях Гірняка І.І.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.** Здобувач достатньо висвітлив основні положення своєї дисертації у 12 наукових працях, з яких 5 статей опубліковано у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України та включених до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – у фаховому науковому виданні Угорщини, 6 робіт – у матеріалах і тезах конференцій та конгресів.

Матеріали дисертації пройшли широку апробацію на 5 наукових

форумах, що вказує на достатню публічність і висвітлення результатів наукової роботи.

### **Оцінка змісту та оформлення дисертації, аналіз її розділів.**

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 183 сторінках принтерного тексту, оформлена згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та включає наступні розділи: анотацію, вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел, додатки. Слід відзначити значний об'єм ілюстративного матеріалу, наведеного в дисертаційній роботі, а саме – 14 таблиць, 63 фотографії, 13 діаграм, що свідчить про достатню обґрунтованість і достовірність сформульованих у ній наукових положень, висновків і рекомендацій.

В анотаціях, поданих українською і англійською мовами, коротко відображені основні положення дисертаційної роботи.

У вступі чітко сформульовані мета і завдання дослідження, розкриті наукова новизна і практична значущість отриманих результатів. Звертає на себе увагу достатня чисельність публікацій автора (12) за темою дисертації.

Огляд літератури складається із двох підрозділів та викладений на 25 сторінках принтерного тексту. У першому підрозділі автор здійснює огляд наукової літератури про особливості будови жовчних проток людини та експериментальних тварин за умов фізіологічної норми. У цьому підрозділі дисертантом досить точно описані відмінності в будові жовчних шляхів людини і щура. Узагальнюючи існуючі відомості наукової літератури автор констатує значні розбіжності різних дослідників щодо будови жовчних шляхів щура. У другому підрозділі автор наводить відомості про особливості морфо-функціональної перебудови жовчних проток під впливом ендо- та екзогенних чинників. Підсумовує огляд літератури розширений висновок, який дозволив автору аргументовано сформулювати конкретну наукову задачу, яка має суттєве значення для анатомії і накреслити способи її розв'язання з урахуванням сучасних методичних підходів.

У другому розділі дисертації викладено методика дослідження. У 2 підрозділах на 11 сторінках автор наводить достатньо детальну характеристику матеріалу і методів морфологічного дослідження.

У 3 та 4 розділах викладені результати власних досліджень.

У третьому розділі *«Мікро-та ультраструктурні особливості жовчних проток білого щура в нормі»* детально описано топографоанатомічні різновиди формування спільної жовчної протоки білого щура в нормі. Подано якісну і кількісну характеристику внутрішньо- та позапечінкових жовчних проток та їх кровопостачання в нормі. Розділ викладений на 16 сторінках, ілюстрований 15 рисунками, закінчується узагальнюючим висновком після якого приведено посилання на 3 публікацій автора, в яких висвітлено матеріал даного розділу.

Четвертий розділ *«Особливості структурної організації жовчних проток за умов тривалого впливу опіоїду в експерименті»* викладений на 52 сторінках. У першому підрозділі автор детально описує гістологічні зміни у внутрішньо- і позапечінкових протоках та їх гемомікроциркуляторному руслі при 6-ти тижневому впливі опіоїдного анальгетика «Налбуфіну» та дає їх морфометричну характеристику. Окремий підрозділ присвячено ультраструктурним змінам, що виявляються у жовчних шляхах та їх гемомікроциркуляторному руслі при тривалому впливі опіоїду. Слід відзначити високу якість ілюстративного матеріалу та надзвичайну наполегливість дисертанта, оскільки йому вдалось сфотографувати і показати на мікрофотографіях гантелеподібний еритроцит (ст. 118), мікро- і макроклазматоз холангіоцитів, жовчний корок і інші цікаві патологічні зміни що виникають при тривалому застосуванні опіоїдів. На основі результатів дослідження автор виділяє стадійності в перебігу морфологічних змін жовчних проток при хронічному опіоїдному впливі та встановлює безпечні терміни застосування опіоїдного анальгетика «Налбуфіну».

Розділ вдало ілюстрований 48 рисунками і 13 таблицями. Матеріал зазначеного розділу висвітлено в 10 публікаціях автора.

Підсумовує проведені дослідження розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», який ґрунтується на співставленні результатів власних досліджень із літературними даними. У цьому розділі здобувач підкреслює новизну і практичну значущість власних даних порівняно з результатами інших дослідників. Автор не лише констатує отримані результати, а й робить свої припущення щодо характеру та механізму змін і уміло співставляє або підтверджує ці трактування положеннями інших дослідників. Текст розділу викладений на 15 сторінках.

На підставі отриманих даних дисертантом сформульовані 7 висновків, що логічно завершують наукову роботу, відповідають меті та завданням дослідження.

Список літератури налічує 207 джерел, складений у відповідності до вимог наказу МОН України № 40 від 12.01.2017, серед яких 85 – кирилицею та 122 – латиницею.

**Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.** Принципових недоліків у роботі мною не виявлено, але є такі зауваження:

1. У розділі 2 варто було розписати детально як Ви проводили виготовлення корозійних препаратів або слід було навести літературні джерела де ця методика описана.
2. У розділі 2 слід було навести посилання на літературні джерела з яких Ви взяли формули для обчислення діаметру судин і жовчних проток, розрахунку індексу Вогенворта і ін.
3. Слід було би уніфікувати позначку на рисунках із зазначення на них збільшень (на одних рисунках метричні лінійні розміри наведені, на інших ні).
4. На рисунках не завжди можна розрізнити всі цифри, які зазначені в позначеннях під рисунками, оскільки вони зливаються із тлом рисунка (рис. 3.14; 4,34; 4,35; 4,38; 4,44 і т.д.).

Проте, ці зауваження не знижують наукової цінності дослідження та його практичної значущості.



У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні **питання**:

1. На ранніх термінах опіоїдного впливу Ви констатуєте дилатацію всіх відділів гемомікроциркуляторного русла жовчних проток. З чим це пов'язано?
2. Що Ви вкладаєте в поняття «проліферація міжчасточкової жовчної протоки» (ст. 84)?
3. За результатами Ваших досліджень чи спостерігали Ви при опіоїдному впливі такі процеси як холестаза і холангіт? Якщо так, то що перше виникало і чому?

**Дотримання принципів академічної доброчесності.** Слід відзначити високу унікальність (93%) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі. Так, при перевірці дисертації на наявність збігів/ідентичності/схожості сервісом перевірки на плагіат Unicheck за результатами відповідного аналізу звіту перевірки роботи на наявність ознак академічного плагіату, встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами, назвами вузів. Виходячи із вищевикладеного, дисертант є ерудованим грамотним науковцем, який в своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.**

Основні результати дисертаційної роботи можуть бути враховані при створенні посібників, монографій та керівництв із анатомії людини, клінічної і патологічної анатомії, гістології, ембріології, гастроентерології, впроваджені в навчальний процес на теоретичних і клінічних кафедрах та використані в науковій роботі профільних лабораторій. Встановлені автором безпечні терміни застосування опіоїдного анальгетика «Налбуфіну» можуть бути використані як теоретичне підґрунтя для безпечного його використання в клініці.

**Висновок.** Дисертаційна робота Гірняка Ігора Івановича «Структурні зміни жовчних проток під впливом опіюду (експериментальне дослідження)», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Матешук-Вацеби Л.Р. є самостійним, закінченим науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані дані, які мають велике теоретичне та практичне значення для медицини і в сукупності вирішують важливу наукову задачу – встановлення морфологічних змін в жовчних протоках під впливом опіюду.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота за актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, використанням сучасних методів дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків, дотриманням принципів академічної доброчесності відповідає пп. 10, 11 “Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 р., із врахуванням змін згідно Постанов Кабінету Міністрів України № 979 від 21.10.2020 р. та № 608 від 09.06.2021 р., щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент

професор кафедри анатомії людини

Івано-Франківського національного

медичного університету,

доктор медичних наук, професор

О.Я. Жураківська

16 жовтня 2021 року

