

В І Д Г У К

офіційного опонента

завідувача кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора

ЦИГИКАЛА Олександра Віталійовича

на дисертацію здобувача ступеня доктора філософії

КОГУТ Роксолани Романівни

«Морфологічні особливості двостулкового і тристулкового клапанів серця в нормі та за умов тривалого впливу опію в експерименті»,

подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.013 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ

України, що утворена наказом МОН України № 72 від 20.01.2021 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 дисертаційної роботи. Кількість наркозалежних людей зростає в усьому світі, в тому числі в Україні. Наркоманія в Україні, на думку спеціалістів, давно набула ознак епідемії (Гузій А. В., 2017; Чемерис Н.М., 2017). Кількість людей, які вживають наркотики, досягла 100 тисяч (за офіційними даними). Реальна цифра людей, що вживають наркотики, за оцінками МВС, в 10-12 разів більша, і складає 800-900 тисяч, а тенета наркобізнесу ловлять все нові жертви. Руйнівний вплив наркотиків на організм людини є актуальною медико-соціальною проблемою. Наслідки їх прийому присутні абсолютно у всіх системах і органах наркомана, і на жаль, багато з цих змін незворотні (Бекесевич А.М., 2015; Зінько А.В., 2016). Інколи навіть одноразове вживання наркотичного засобу може мати дуже негативні результати. Але навіть велика кількість інформації про те, до чого приводять наркотики, не зменшує кількість наркоманів.

Використання наркотиків призводить до низки ускладнень та викликає небажані побічні ефекти, особливо їх руйнівний вплив позначається на стані серцево-судинної системи. При прийомі опіоїдів виникає пригнічення центрів регуляції діяльності серця і судин. У результаті знижується кров'яний тиск та знижується частота пульсу. Організм починає недоотримувати кисень і впадає у стан гіпоксії, яка порушує метаболічні процеси в серцевому м'язі, викликаючи його дистрофію. Саме тому особливе зацікавлення морфологів, фізіологів, фармацевтів та практичних лікарів викликає проблема впливу наркотичних речовин на серцево-судинну систему та її структурно-функціональну перебудову. Експериментальні дослідження морфологічних змін органів та структур організму, проведені на лабораторних тваринах, дозволяють розробити заходи профілактики, діагностики та лікування патологічних наслідків застосування опіоїдних анальгетиків. Саме тому актуальність дисертаційної роботи Когут Р.Р. не викликає сумнівів, адже вона присвячена встановленню особливостей структурної організації тристулкового та двостулкового клапанів серця білого щура за умов фізіологічної норми та в різні терміни тривалого впливу налбуфіну в експерименті.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Виконане авторкою дисертаційне дослідження 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 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького згідно з державним планом та програмою впродовж 2015- 2019 років. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2А від 25 жовтня 2016 року).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані у дисертаційному дослідженні наукові положення, узагальнення та висновки базуються на достатній кількості спостережень, які включають наукові дані, отримані в результаті дослідження, виконаному на 52 статевозрілих білих щурах-самцях масою 180-200 г (10 контрольних і 42 дослідних). Мікро- та ультраструктурні особливості двостулкового та тристулкового клапанів серця в нормі досліджено на 10 інтактних тваринах. Три серії дослідів (по 14 щурів у кожній) дозволили вивчити стан клапанів серця через 14, 28 та 42 доби перебігу експерименту відповідно.

Усі експериментальні дослідження проводились згідно положенню Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Матеріали роботи розглянуто членами комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, які дійшли узгодженої думки, що дані для експертизи матеріали науково обґрунтовані (протокол №2 від 26 лютого 2018 року).

Для досягнення мети авторка використала комплексний підхід згідно розробленого нею алгоритму дослідження. Використані як класичні, так і новітні методи морфологічного дослідження, що в цілому дозволило отримати об’єктивні дані, на основі яких дисертантка одержала вірогідні результати і дійшла обґрунтованим висновкам. До аналізу літератури залучено достатню кількість сучасних джерел (220 першоджерел, з них 154 – кирилицею та 66 – латиницею).

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

Дисертантка послідовно, лаконічно та логічно виклала отримані результати, підтвердила їх ілюстративним та цифровим матеріалом, який засвідчив достовірність і значущість проведених досліджень. Висновки, які робить авторка, логічно випливають з одержаних результатів, відповідають меті і завданням дослідження. Вони науково обґрунтовані, побудовані за змістом дисертації і достатньо висвітлені в наукових публікаціях Когут Р.Р.

Достовірність і наукова новизна результатів дослідження. Достовірність наукових положень та висновків дисертантки обґрунтована вдало підібраним комплексом методологічних підходів і методів для досягнення поставленої мети і вирішення завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень. Установлені закономірності та висновки побудовані на достатньому матеріалі, сформульовані за суттю переконливо.

Авторкою уперше з використанням світлової та електронної мікроскопії проведено комплексне морфологічне дослідження передсердно-шлуночкових клапанів за умов моделювання шеститижневої експериментальної опіювальної інтоксикації. Вперше отримані дані про морфологічні зміни у двостулковому та тристулковому клапанах серця в різні терміни 6-тижневого експерименту при щоденному внутрішньом'язовому введенні налбуфіну дослідним тваринам. Дисертантка вирішила суперечливе на даний момент питання щодо присутності кровоносних судин у стулках клапанів серця, їх походження та морфологічні особливості будови. У дисертації вперше встановлена залежність між часовою динамікою введення налбуфіну та морфологічними змінами тканин тристулкового та двостулкового клапанів серця в експерименті. Проведений статистичний аналіз дозволив систематизувати отримані експериментальні морфометричні дані, порівняти їх із такими інтактних тварин, що в підсумку надало можливість переконливо обґрунтувати особливості структурної організації клапанів серця за умов впливу опію порівняно з нормою.

Отримані цифрові показники опрацьовані методами варіаційної статистики, що підтверджує вірогідність даних щодо особливостей

структурної організації тристулкового та двостулкового клапанів серця білого щура за умов фізіологічної норми та в різні терміни тривалого впливу налбуфіну в експерименті. Отримані авторкою результати мають важливе значення для нормальної анатомії, гістології, цитології та ембріології для удосконалення методів морфологічного дослідження, діагностичних заходів профілактики несприятливих наслідків дії опіоїдів на серцево-судинну систему людини в практичній медицині, а також для прогнозування патологічних змін стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Дисертаційна робота Когут Роксолани Романівни є фундаментальним дослідженням, наукові результати та висновки якого розширюють та уточнюють існуючі погляди на морфофункціональні характеристики дво- та тристулкового клапанів серця в нормі та за умов тривалого впливу налбуфіну в експерименті на тваринах.

Отримані дисертанткою результати є вагомим внеском як у теоретичну морфологію, так і в практичну медицину, оскільки доповнюють та систематизують дані щодо мікро- та ультрамікроскопічних змін клапанного апарату серця при тривалому вживанні опіоїдних анестетиків в експерименті на білих щурах, результати якого за певних умов можна інтерполювати на людину.

Результати виконаної наукової роботи є морфологічним підґрунтям для дослідження, прогнозування та діагностичної інтерпретації патологічних змін структур ендочарда людини. У клінічній практиці результати дослідження є теоретичним підґрунтям для напрацювання нових ефективних методів профілактики патологічних станів клапанного апарату серця за умов тривалої дії опіоїдів.

Результати мікро- та ультраструктурного дослідження тристулкового та двостулкового клапанів серця впродовж 6-тижневого впливу опіоїду дають змогу поглибити існуючі уявлення і вирішити дискусійні питання про вплив опіоїду на структуру клапанного апарату серця, що створює

морфологічне підґрунтя для розуміння патогенезу та подальшого пошуку оптимальних методів діагностики, профілактики та лікування кардіологічних захворювань у пацієнтів, які змушені тривалий час вживати опіоїди, а також у наркозалежних осіб.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в науковий та навчальний процес кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри анатомії та патологічної фізіології ННЦ “Інститут біології та медицини” Київського національного університету імені Тараса Шевченка, кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”, кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедри нормальної анатомії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету, науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні наукові положення та висновки достатньою мірою висвітлені у 9 наукових працях, з них 4 статті у фахових виданнях України, 1 – у іноземному періодичному виданні (Угорщина), 4 роботи опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Сукупність усіх публікацій повною мірою відображає викладені в дисертації результати дослідження. За змістом анотація є ідентичною основним положенням дисертації.

Оцінка змісту та оформлення дисертації, аналіз її розділів.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 190 сторінках комп’ютерного тексту, оформлена згідно наказу МОН України № 40 від

12.01.2017, складається з анотації українською та англійською мовами, списку праць здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, додатків.

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

У вступі (6 сторінок) при висвітленні актуальності теми здобувачка розкриває результати наукового пошуку за обраним напрямком досліджень, визначає суть існуючої проблеми, чітко формулює мету і завдання дослідження, підкреслює нові положення, теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Для досягнення мети авторкою визначено 5 завдань. Наведено перелік методів морфологічного дослідження, показано зв'язок роботи з науково-дослідною темою кафедри нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, визначено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів і висвітлено особистий внесок.

Розділ «Огляд літератури», викладений на 30 сторінках, складається з трьох підрозділів. Авторкою опрацьовано та детально проаналізовані вітчизняні та зарубіжні наукові джерела, що дозволило вичерпно охарактеризувати сучасний стан вивчення морфофункціонального стану структури двостулкового та тристулкового клапанів у нормі та за умов патології. Перший підрозділ огляду літератури присвячено порівняльній анатомії серця людини і щура за умов фізіологічної норми та патології. Другий підрозділ містить аналіз літературних джерел, присвячених патогенетичному механізму дії наркотичних середників на організм. У третьому підрозділі поданий аналіз морфологічних особливостей внутрішніх органів при різних видах наркотичної інтоксикації.

В огляді літератури автором зіставлено різні точки зору, які представлені в сучасних наукових джерелах, обґрунтовано мету дослідження, окреслено дискусійні та не висвітлені в достатній мірі в науковій літературі питання.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» на 7 сторінках подано характеристику вивчених об'єктів та застосованих методів дослідження. При цьому дано обґрунтування поділу об'єктів дослідження на групи та детально охарактеризовано і описано алгоритм використаних методів морфологічного дослідження. Наводиться інформація про дотримання вимог біоетики і основних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Зокрема, усі експериментальні дослідження проводились згідно загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються з експериментальними цілями та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р.

У розділах 3 і 4 викладені результати власних досліджень.

У розділі 3 «Структурні особливості двостулкового та тристулкового клапанів серця білого щура в нормі» на 14 сторінках викладено, проілюстровано 14 рисунками та проаналізовано власні дані, які характеризують мікроструктурну та ультраструктурну організацію клапанів серця білого щура та його гемомікроциркуляторного русла в нормі.

Розділ 4 «Особливості структурної організації двостулкового та тристулкового клапанів серця білого щура за умов тривалого впливу опіюїду» викладений на 50 сторінках, містить 46 високоякісних рисунків із зображеннями гістологічних та електронномікроскопічних препаратів, діаграм. Морфометричні дані представлені 9-ма таблицями. Авторка на мікроскопічному та ультраструктурному рівні описує мікроструктурні зміни клапанів серця білого щура в різні терміни експериментального впливу налбуфіну. Встановлено, що перші ознаки порушення ультрамікроскопічної

структури двостулкового та тристулкового клапанів серця білого щура впостерігаються вже через 2 тижні експериментального впливу опію «Налбуфіну». Через 4 тижні експериментального введення опію відбулася зміна форми ендотеліоцитів, гладких міоцитів та щільної неоформленої сполучної тканини. При впливі наркотичного анальгетика протягом 6-ти тижнів дисертанткою зазначені деструктивні зміни електромікроскопічної структури тристулкового та двостулкового клапанів серця білого щура. Проведений морфометричний аналіз показав стоншення та вкорочення стулків тристулкового клапана серця білого щура в процесі експерименту.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» присвячений обговоренню основних підсумків роботи. Він написаний на 15 сторінках, кваліфіковано та аргументовано. Аналіз отриманих результатів проведено з глибоким знанням та розумінням піднятих та розв'язаних у дисертаційній роботі питань. Отримані результати дослідження авторка роботи порівнює з даними інших дослідників, наводить актуальні дискусійні питання та аргументовано дає на них відповідь. Розділ написаний грамотно у вигляді наукової дискусії з належним рівнем науково-інформаційного супроводу. При цьому автор використовує достатню кількість вітчизняних та зарубіжних наукових джерел.

Сім висновків повністю відповідають поставленим меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану авторкою у результаті проведених досліджень та опрацювання і аналізу отриманих даних.

Список використаних джерел нараховує 25 сторінок, посилання оформлено здобувачем за абеткою із використанням АМА Citation Style, віднесеного до рекомендованого переліку стилів оформлення списку наукових публікацій, наведеного у додатку 3 до "Вимог оформлення дисертації" (п. 11 розділу III) Наказу МОН України №40 від 12.01.17 р., включає 220 джерел (154 – кирилицею, 66 – латиницею). Більшість наведених робіт опубліковані за останні роки.

Додатки включають: наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (Додаток А), наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (Додаток Б), акти впровадження (Додатки В).

Дотримання принципів академічної доброчесності. Слід відзначити високу унікальність (93,0 %) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі. Так, при перевірці дисертації на наявність збігів/ідентичності/схожості сервісами перевірки на плагіат (Plagiarism Detector Pro v. 1092) 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 вишів. Виходячи із викладеного вище, дисертантка є ерудованим грамотним науковцем, у своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

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

1. Згідно новітній Міжнародній анатомічній термінології (Сан-Пауло, Бразилія, 1997) та її українській редакції (Київ, 2001), під час опису двостулкового клапана серця правильніше було застосувати номенклатурний термін «лівий передсердно-шлуночковий клапан» або «мітральний клапан», а сосочкових м'язів – «соскоподібні м'язи».

2. Рисунки 4.38-4.46 із зображенням діаграм доцільно було б перенести в розділ «Аналіз і узагальнення результатів досліджень», де на них можна додатково спиратися під час характеристики морфометричних відмінностей структур клапанів серця між інтактними та дослідними тваринами.

3. Дисертант пише: «Дані проведеної нами електронної мікроскопії свідчать, що кровоносні капіляри мають звиклу будову». Слово «звикла» краще було б замінити на коротенький опис одного з типів гемокапілярів.

4. Трапляються поодинокі друкарські та граматичні помилки (переважно розстановка ком).

5. Варто було б скомбінувати висновок №1 і №6, продемонструвавши більш наглядно відносні зміни (між нормою та патологією) – у відсотках чи в цифрах.

Вказані зауваження не носять принципового характеру і не знижують наукової цінності роботи у цілому, а також не зменшують загальної позитивної оцінки розроблених авторкою основних наукових положень і висновків.

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

1. Як Ви зазначили у своєму дослідженні, передсердно-шлуночковий клапанний апарат серця шурів, як і людини, складається із стулок клапанів, соскоподібних м'язів і сухожилкових струн. Чи не спостерігали Ви морфологічні зміни соскоподібних м'язів і сухожилкових струн у дослідних групах тварин?

2. Ваше дослідження має вагоме практичне значення для клінічної медицини, тому які Ви могли б виокремити рекомендації щодо науково-практичного використання одержаних результатів (практичні рекомендації)?

3. В який термін експерименту можна спостерігати процеси регенерації ендокарда в ділянці стулок клапанів, які Ви вивчали?

4. Які саме міжклітинні контакти ендотеліального пласта стулок клапанів тварин ушкоджуються в першу чергу при систематичному введенні опіюду?

Висновок на відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Когут Роксолани Романівни «Морфологічні особливості двостулкового і тристулкового клапанів серця в нормі та за умов тривалого впливу опіюду в експерименті», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Матешук-Вацеби Лесі Ростиславівни, є завершеною самостійною

виконаною кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачкою досліджень, що розв'язують конкретне науково-практичне завдання в галузі медичних наук: встановлення особливостей структурної організації тристулкового та двостулкового клапанів серця білого щура за умов фізіологічної норми та в різні терміни тривалого впливу палбуфіну в експерименті.

На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота здобувачки Когут Роксолани Романівни «Морфологічні особливості двостулкового і тристулкового клапанів серця в нормі та за умов тривалого впливу опіюїду в експерименті» за актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, використанням сучасних методів дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає пп. 10, 11 "Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року № 167 щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.03.01 – нормальна анатомія), а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології
Буковинського державного
медичного університету
д. мед. н., професор


О. В. ПИГИКАЛО

