

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України Півторака Володимира Ізяславовича на дисертаційну роботу **Максимової Олени Сергіївни** на тему: «Структурні особливості регенерації шкіри за умов гіперглікемії у віковому аспекті», що представлена до захисту у спеціалізовану вчену раду для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

1. Актуальність теми дисертації. Серед актуальних проблем сучасної медицини особливе місце займає проблема цукрового діабету. Це зумовлено тим фактом, що з кожним роком у світі хронічна гіперглікемія набуває все більшого поширення. За даними Міжнародної організації діабету, кількість хворих на цукровий діабет досягне до 2040 року 642 млн. осіб. В Україні, за даними Міністерства охорони здоров'я, кількість хворих на цю недугу щорічно зростає на 5–7%. Пандемічний характер розповсюдження цукрового діабету, агресивність і недослідженість механізмів розвитку його ускладнень визначають соціальну значущість комплексного вивчення даного захворювання в прикладних галузях медицини, зокрема в морфології.

Порушення обміну глюкози у хворих на діабет призводить до появи патологічних змін у всіх, без винятку, органах тіла людини. Причиною патології шкіри при цукровому діабеті є висока концентрація цукру і накопичення токсичних продуктів спотвореного метаболізму. Це веде до структурних перебудов не тільки в дермі і епідермісі, але і в сальних, потових залозах і волосяних фолікулах.

Специфічним ураженням шкіри при цукровому діабеті є утворення трофічних виразок, які досить важко піддаються лікуванню. Лікування трофічної виразки при діабеті вважається досить тривалим процесом, що

поєднує кілька методик. Терапія ускладнення повинна відбуватися в інтенсивному режимі, оскільки саме такі дефекти провокують ампутації нижніх кінцівок.

На сьогодні не існує специфічних методів лікування шкірних ускладнень цукрового діабету. Комплексне лікування трофічних виразок неможливо без місцевої терапії виразки. Сучасна медицина потребує нових методів лікування уражень такого типу. Одним із них є технологія використання плазми, збагаченої тромбоцитами та факторами зростання. Цей тип біологічного лікування приводить до природного способу регенерації тканин, завдяки якому можна оптимізувати і зменшити час загоєння ран. На сьогоднішній день ряд досліджень показали, що збагачена тромбоцитами плазма у великій кількості містить біологічно активні речовини – фактори росту, які відіграють фундаментальну роль в процесах загоєння ушкоджень м'язів, зв'язок, сухожилів і кісток. В даний час виявлені лише поодинокі роботи, які вивчали вплив збагаченої тромбоцитами плазми на процес регенерації шкіри при виразці шкіри за умов впливу на організм хронічної гіперглікемії. На сучасному етапі залишаються актуальними питання щодо вивчення впливу збагаченої тромбоцитами плазми на перебіг репаративної регенерації шкіри та можливості розроблення нових підходів чи методик з метою удосконалення лікування механічних травм у віковому аспекті.

Враховуючи значну поширеність уражень шкіри, травм та розладів вуглеводного обміну, а також враховуючи їх значну соціально-економічну значимість на сьогодні важливим є детальне вивчення клітинно-молекулярних механізмів відновлення шкіри та пошук ефективних шляхів корекції цього процесу за умов впливу на організм хронічної гіперглікемії. Перспективним напрямом дослідження структурної організації регенерації шкіри та її перебудови при цукровому діабеті є використання стрептозотоцинових моделей на тваринах.

Таким чином, з огляду на викладене вище виконане дисертанткою дослідження слід вважати актуальним та таким, що направлене на вирішення завдань, як теоретичної медицини та і практичної охорони здоров'я.

У зв'язку з цим представлена до розгляду тема дисертаційної роботи Максимової Олени Сергіївни, метою якої є визначення структурних особливостей регенерації шкіри у віковому аспекті на різних етапах відновного гістогенезу в умовах хронічної гіперглікемії, а також з'ясування можливості корекції процесу відновлення шкіри за допомогою збагаченої тромбоцитами плазми, має значний науковий та практичний інтерес.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами та темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету МОН України і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології Сумського державного університету МОН України «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму» (номер державної реєстрації 0118U006611).

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота викладення в опублікованих працях

Ступінь обґрунтованості та достовірності виконаних досліджень підтверджується достатньою кількістю експериментальних тварин (270 білих лабораторних щурів – самців віком від 4 до 22 місяців). Для дослідження структурних особливостей посттравматичного відновлення шкіри за умов впливу на організм хронічної гіперглікемії був використаний комплекс як традиційних, класичних, так і сучасних (органометрія, гістологічне та ультрамікроскопічне вивчення, імуногістохімічний аналіз та статистичний) методів дослідження. Вибрані методи дослідження високоінформативні і повністю достатні для адекватного вивчення. Отримані результати, які подані в тексті рукопису дисертації, задокументовані статистично обробленими цифровими даними,

що представлені у таблицях, а також якісними і високоінформативними рисунками, які повністю відображають обсяг проведених досліджень. Цифрові дані не тільки статистично оброблені, але й достатньо проаналізовані. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження використано достатню кількість (310) сучасних літературних джерел.

Максимова Олена Сергіївна вперше на експериментальному матеріалі, спираючись на застосування сучасних методів структурного та хімічного аналізів показано, що експериментальна стрептозотоцин-індукована хронічна гіперглікемія чинить негативний вплив на процес відновлення шкіри щурів після нанесення механічної травми. З'ясовано, що хронічна гіперглікемія призводить до сповільнення процесів проліферації та диференціювання кератиноцитів, порушення утворення базальної мембрани епідермісу, що збільшує тривалість загоєння ранових дефектів у тварин усіх вікових груп. Затримується формування волосяного апарату шкіри та ремоделювання сполучної тканини дерми на її сосочковий та сітчастий шари. Сповільнюється елімінація запального інфільтрата у регенератах шкіри.

За допомогою використання імуногістохімічного аналізу зі застосуванням моноклонального антитіла CD34⁺ було визначено, що за умов хронічної гіперглікемії відбувається пригнічення ангиогенезу у тварин усіх вікових груп.

Вивчено, що ін'єкції збагаченої тромбоцитами плазми призводять до частково нівелювання негативного впливу хронічної гіперглікемії на регенерацію шкіри, що проявлялося в інтенсивнішому новоутворенню кровоносних судин та прискоренню загоєння ран в усіх вікових групах тварин. Краще відбувалися процеси проліферації, диференціювання кератиноцитів та ремоделювання дерми. Найбільш ефективним було застосування збагаченої тромбоцитами плазми у щурів молодого та зрілого віку, що достовірно призвело до зменшення ранових поверхонь.

Результати дисертаційного дослідження апробовані на 5 наукових конференціях всеукраїнського та міжнародного рівнів. Основний зміст дисертаційної роботи викладений у 10 наукових працях, з яких 3 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в журналі, що обліковується наукометричною базою Scopus, 1 патент на корисну модель України та 5 тез доповідей у матеріалах конференцій. Одна наукова праця опублікована одноосібно. Опубліковані наукові праці в повному обсязі відображають зміст дисертаційної роботи.

Отже, з методичної точки зору, дисертація виконана правильно, а сформульовані автором основні положення та висновки є логічним наслідком результатів власних досліджень.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Розкриття структурних особливостей відновлення шкіри щурів на фоні хронічної гіперглікемії значно доповнює та поглиблює знання, щодо особливостей регенерації шкіри після нанесення механічної травми за умов впливу хронічної гіперглікемії у віковому аспекті та при застосуванні аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми для нівелювання негативного впливу хронічної гіперглікемії на регенераторний процес. Отримані дані дають підставу для подальшого вивчення можливості використання аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми для покращення процесів регенерації шкіри після нанесення механічної травми в осіб різного віку із порушеним вуглеводним обміном.

Одержані результати дослідження впроваджено у навчальний та науковий процес морфологічних кафедр: кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету; кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України; кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету; кафедри

анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету; кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Полтавського державного медичного університету; кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету МОЗ України; кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Вважаю, що отримані дисертанткою результати дослідження практично значимі та можуть бути використані у нормальній анатомії, клінічній анатомії та оперативній хірургії, гістології, дерматології, комбустіології, травматології, ендокринології, а також при написанні монографії, підручників та навчальних посібників.

5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та основних положень дисертації.

Дисертаційна робота побудована за класичною схемою, викладена на 179 сторінках комп'ютерного тексту українською мовою. Робота складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури та додатків. Усі розділи написані грамотно, практично без стилістичних і редакційних огріхів, традиційно, стиль та оформлення роботи легко сприймається. Робота ілюстрована 4 таблицями та 84 рисунками.

В анотації стисло представлені основні результати дисертаційної роботи.

У вступі відображені актуальність теми, зв'язок з науковими планами та темами, мета, завдання, об'єкт та предмет дослідження, висвітлені наукова новизна та практичне значення одержаних

результатів, особистий внесок дисертантки, відомості про апробацію дисертаційної роботи та публікації, структура та обсяг дисертації.

Авторкою представлений аналітичний огляд літературних джерел на 24 сторінках тексту, який має два підрозділи. У них проведений аналіз світової літератури про фізіологічну та репаративну регенерацію шкіри у нормі та за умов хронічної гіперглікемії та регенераційної терапії PRP – технологій. Огляд написаний доступно, логічно, грамотною літературною мовою. У кінці огляду літератури авторкою зроблено коротке резюме, у якому підсумовується результати ознайомлення з літературними даними і аргументується актуальність проведення дисертаційного дослідження.

У другому розділі описані матеріали та методи дослідження. Детально описаний дизайн проведеного дослідження. Логічно акцентована увага на методах, які використовувалися у роботі: гістологічний, планіметричний, морфометричний, імуногістохімічний, ультрамікроскопічний, статистичний. Акцентується увага на дотриманні під час проведення експериментального дослідження норм етики та біоетики.

Третій розділ роботи містить результати власних досліджень. Результати власних спостережень викладені у трьох окремих підрозділах. Підрозділ 3.1 містить матеріали щодо структурних особливостей репаративної регенерації шкіри у щурів молодого, зрілого та старечого віку контрольних груп тварин. Підрозділ 3.2. характеризує структурні особливості регенерації шкіри у щурів молодого, зрілого та старечого віку із хронічною гіперглікемією. Підрозділ 3.3 показує структурні особливості регенерації шкіри у щурів молодого, зрілого та старечого віку за умов хронічної гіперглікемії та при застосуванні збагаченої тромбоцитами плазми.

Усі підрозділи закінчуються логічними підсумовуючими резюме та списком власних публікацій. Розділ добре ілюстрований мікрофотографіями та електронограмами.

Матеріали третього розділу широко висвітлені у публікаціях.

Четвертий розділ «Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень» викладений на 26 сторінках.

У цьому розділі дисертантка інтегрує та аналізує отримані результати.

Авторка інтерпретує власні дослідження у конструктивному порівнянні з даними літературних джерел інших авторів. Розділ ілюстровано графіками, написаний логічно та кваліфіковано.

П'ять висновків структуровані у відповідності до поставлених завдань, логічно підсумовують результати дисертаційного дослідження, їх достовірність та об'єктивність аргументовані статистичними даними.

Список використаних джерел оформлений згідно встановлених вимог.

6. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами експертної перевірки дисертаційної роботи Максимової Олени Сергіївни на наявність ознак академічного плагіату встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових та ілюстративних запозичень; навмисних спотворень не виявлено. Звідси можна зробити висновок про відсутність порушень академічної доброчесності.

7. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

Слід відмітити, що принципових і серйозних недоліків стосовно змісту дисертаційної роботи не виявлено. Зауваження, які виникли при аналізі дисертації не торкаються суті роботи і мають переважно рекомендаційний характер, а саме:

- 1) На деяких мікрофотографіях відсутні цифрові позначення, зустрічаються поодинокі граматичні помилки та тавтології;
- 2) На мою думку, краще було б частково цифровий матеріал у 3 розділі дисертаційної роботи представити у вигляді діаграм або таблиць;

3) Варто було б провести клінічний аналіз крові тварин та аналіз клітинного складу збагаченої тромбоцитами плазми.

В якості наукової дискусії хотілося б почути від дисертантки відповіді на питання:

- 1) Чому у якості коректора Ви вибрали збагачену тромбоцитами плазму крові? Які фактори росту містить збагачена тромбоцитами плазма?
- 2) Які ще препарати, які прискорюють репаративні процеси Ви знаєте? Чи має збагачена тромбоцитами плазма перед ними перевагу?

8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Максимової Олени Сергіївни «Структурні особливості регенерації шкіри за умов гіперглікемії у віковому аспекті» виконана на актуальну тему, є завершеною самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій наведено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуальної наукової проблеми встановлення структурних особливостей регенерації шкіри за умов гіперглікемії у віковому аспекті та можливої її корекції введенням збагаченої тромбоцитами плазми.

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, її зміст відповідає обраній темі дослідження та спеціальності у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина». Сформульовані в роботі наукові положення, висновки та рекомендації є достовірними та всебічно обґрунтованими. Визначену мету дослідження досягнуто, а основні завдання вирішено. Опубліковані дисертанткою наукові праці повною мірою відображають зміст дисертації, головні результати дослідження, його наукову новизну, практичну значущість і особистий внесок здобувача в науку.

За своїм науковим рівнем, глибиною теоретичних розробок, практичним значенням отриманих результатів, висновків і рекомендацій, структурою, мовою та стилем викладення матеріалу дисертація Максимової Олени Сергіївни відповідає вимогам пункту 10 «Порядку

проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ від 21.10.2020) та вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12.01.2017 р. (зі змінами від 31.05.2019 р.).

Викладене вище дозволяє зробити висновок про те, що дисертація «Структурні особливості регенерації шкіри за умов гіперглікемії у віковому аспекті» відповідає встановленим вимогам, а здобувач **Максимова Олена Сергіївна** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри оперативної
хірургії та клінічної анатомії Вінницького
національного медичного університету
ім. М. І. Пирогова МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



В. І. Півторак



Підпис Півторак В.І.
завіряю
Сімен відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
Максимова О.С.
«15» 08 2022