

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Літвінової Ольги Борисівни «Особливості процесів репарації ускладнених ран м'яких тканин в умовах локальних та системних чинників», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія

### 1. Актуальність теми дисертації

Робота О.Б. Літвінової присвячена актуальній проблемі біології та медицини, зокрема патофізіології, – механізмам регуляції репаративних процесів ушкоджень шкіри і м'язів. Метою роботи стало з'ясування особливостей процесів репарації ускладнених ран м'яких тканин в умовах впливу локальних та системних ушкоджувальних чинників.

Рани м'яких тканин, що довго не гояться, мають тяжкі наслідки для здоров'я хворих та стають значним економічним тягарем для держави. Саме тому науковці усього світу не припиняють дослідження щодо пошуку та розробки нових ефективних методів лікування хронічних ран. Однак успішне лікування неможливе без ґрунтовних знань патогенетичних механізмів виникнення і розвитку хронічних ран, а також неінвазивних критеріїв для своєчасної діагностики та корекції перебігу ранового процесу.

Загоєння ран – це складний динамічний процес, в якому чітко скоординовані взаємодії численних клітин і медіаторів. У зв'язку із цим він може бути надзвичайно чутливим до впливу різноманітних ендогенних та екзогенних чинників. Обтяжувати перебіг ранового процесу та призводити до формування хронічних ран можуть інфекційні агенти, супутні хвороби (насамперед, хронічна гіперглікемія і венозна гіпертензія), поважний вік пацієнта, надмірна маса тіла, малорухомий спосіб життя тощо.

У своїй роботі О.Б. Літвінова досліджує вплив на загоєння ран локального чинника на прикладі наявності сторонніх тіл у вигляді фрагментів військового одягу. Актуальність такого вибору зумовлена зростанням кількостей бойових травм, при яких в рановому каналі нерідко можуть опинятися залишки форменого одягу. Засобами сучасної медицини

не завжди вдається своєчасно їх візуалізувати та видалити, отже, у частини поранених загоєння певний час може відбуватись із наявністю такого роду ускладнення. У якості системного фактору авторкою досліджено вплив хронічної хвороби нирок. Такий вибір, безумовно, також є актуальним, адже хвороби нирок широко розповсюджені серед населення усього світу, при цьому зашкоджуючи функціям усіх органів та систем пацієнтів через порушення кровообігу, набряк тканин та накопичення ендотоксинів.

Необхідно зазначити, що докладних наукових досліджень у випадках подібних ускладнень на сьогодні існує небагато, тому дисертаційну роботу О.Б. Літвінової можна вважати актуальною та такою, що відповідає сучасним потребам біології та медицини.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Представлена дисертаційна робота є складовою частиною двох планових науково-дослідних робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти: 1. «Комплексна діагностика і лікування ушкоджень (холодових, вогнепальних та інших) м'яких тканин людини в умовах локальних бойових дій» (№ державної реєстрації 0119U101371, термін виконання: 2019-2021 рр.), 2. «Особливості клітинно-молекулярних механізмів активації репаративних процесів при пошкодженні тканин на тлі зниження резервів адаптації, характерних для надзвичайних ситуацій» (№ 0120U101408, термін виконання 2020-2021 рр.), що виконувались за фінансування Міністерства охорони здоров'я України. О.Б.Літвінова є співвиконавицею вказаних тем.

## **3. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів**

Дослідження та одержані дані характеризуються істотною науковою новизною.

Дисертанткою вперше було створено моделі ушкоджень м'яких тканин, ускладнених наявністю сторонніх тіл у вигляді фрагментів форменого одягу із різним складом текстильних волокон та хронічною хворобою нирок.

Методами імуноферментного аналізу вперше було вивчено особливості механізмів регуляції у процесі репарації таких ушкоджень у щурів, а саме у порушеннях продукції інтерлейкінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10), основного фактору росту фібробластів (bFGF), фактору росту ендотелію судин (VEGF).

Вперше було описано морфологічні зміни м'яких тканин залежно від складу текстильних сторонніх тіл, особливості будови сполучнотканинних капсул і ранового каналу в процесі загоєння. Доповнені знання щодо морфологічних змін у шкірі щурів при репарації ран на тлі хронічної хвороби нирок.

На значній кількості експериментального матеріалу доведено негативний вплив текстильних сторонніх тіл та індукованої хронічної хвороби нирок на загоєння ран. Зміни у регуляторних механізмах призвели до порушень гістологічної структури м'яких тканин, що відображалось у більш тривалому загоєнні ушкоджень зі зниженням швидкості реепітелізації ран, кількості фібробластів та утворення колагенових волокон в грануляційній тканині, збільшенні кількості поліморфноядерних лейкоцитів. У щурів основних груп було встановлено подовження запальної фази в процесі загоєння, системні ознаки запалення, хронізацію гострих ран.

#### **4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження**

Результати роботи Літвінової Ольги Борисівни доповнюють знання щодо особливостей клітинно-молекулярних механізмів регуляції репаративних процесів при ушкодженнях шкіри та м'язів. Проведене біологічне експериментальне дослідження вперше визначило морфологічні перебудови при загоєнні ран м'яких тканин, ускладнених наявністю фрагментів військового одягу. Поглиблені знання щодо особливостей репарації ран шкіри на тлі хронічної хвороби нирок.

Результати, отримані дисертанткою, є практично значущими і можуть бути використані при викладанні нормальної анатомії, фізіології, патофізіології, гістології, хірургії здобувачам вищої освіти медичних та біологічних спеціальностей. Визначені лабораторні показники – концентрації

інтерлейкінів та факторів росту – можуть бути теоретичним підґрунтям для розробки методів діагностики, що сприятимуть поліпшенню результатів лікування пацієнтів із ушкодженнями м'яких тканин та супутніми хворобами нирок. Авторкою це вже впроваджено у роботу хірургічного відділення КНП «Захарівська БПЛ» (акт впровадження від 19.09.2022 р.).

#### **5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій**

Наукові положення і висновки, сформульовані дисертанткою, отримані на основі аналізу власних даних. Останні базуються на результатах експерименту, проведеного на достатній кількості лабораторних тварин за чітко окресленим дизайном із використанням правильно підібраних методів. Експеримент проведений на 108 щурах лінії Вістар у 2-х серіях – для вивчення локального та системного впливу ушкоджувальних чинників на процеси загоєння ран. У першій серії в основній групі у розріз м'язів стегна щурів поміщали фрагменти форменого одягу зі 100% бавовни та із комбінованим складом (65% бавовни і 35% поліестеру), у контрольній групі рани ушивали без текстильних фрагментів. У другій серії у щурів основної групи було індуковано хронічну хворобу нирок, потім також хірургічним шляхом відтворено модель трофічної рани; здорові щури із аналогічними ранами склали контрольну групу.

Для вивчення ранового процесу у динаміці, у декілька термінів експерименту проводили гістологічні дослідження ранових ділянок і визначення концентрацій інтерлейкінів та факторів росту методом імуноферментного аналізу. Лабораторні дослідження виконано із дотриманням вимог наукової метрології у центральній науково-дослідній лабораторії ХМАПО, атестованій для проведення вимірювань в галузі охорони здоров'я. Кількість тварин та число основних і контрольних груп, а також груп інтактних тварин для визначення нормальних показників у крові є достатнім для адекватного статистичного опрацювання числових даних.

Результати було оброблено за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica 6.0. Достовірність відмінностей між групами визначено за допомогою непараметричного тесту Краскала-Уолліса ANOVA для незалежних вибірок, відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Гістограми та графіки для відображення результатів вимірюваних концентрацій інтерлейкінів і факторів росту та напівкількісного гістологічного аналізу були побудовані із використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 8. Цифровий матеріал був не лише належним чином статистично оброблений, а й докладно проаналізований у співставленні із значним обсягом сучасних наукових праць. Отже, з методичної точки зору, дисертація виконана правильно, а сформульовані авторкою положення і висновки є логічним наслідком власних досліджень.

#### **6. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та викладення основних положень**

Дисертація викладена на 170 сторінках комп'ютерного тексту українською мовою. Робота побудована за класичною для дисертаційних робіт схемою і складається з анотацій українською та англійською мовами, основного тексту, списку використаної літератури та додатків. Розділи тексту дисертації написані логічно і грамотно, містять 72 рисунки та 4 таблиці.

В **анотації** стисло наведені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У **вступі** відображена актуальність дисертації, її зв'язок із науковими темами, визначені мета, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, наведені наукова новизна, теоретичне і практичне значення результатів, особистий внесок здобувачки, кількість наукових публікацій, відомості про апробацію роботи на науково-практичних конференціях, структура і обсяг дисертації.

У **першому** розділі наданий аналіз сучасного стану вивчення проблеми загоєння ушкоджень м'яких тканин. У шести підрозділах ґрунтовно

викладені відомості про будову і клітинний склад шкіри та м'язової тканини у регенераційному аспекті, гістологічну характеристику етапів загоєння гострої рани, роль інтерлейкінів та факторів росту в регуляції репараційних процесів, основні види порушень у процесі загоєння хронічних ран, особливості загоєння ушкоджень м'яких тканин, що містять сторонні тіла, та при супутніх хворобах нирок. Завершують розділ підсумки, в яких авторкою підтверджено актуальність обраної теми, підкреслено нез'ясовані аспекти проблеми і доцільність експериментальних досліджень щодо їх вирішення.

**Другий** розділ роботи містить відомості про матеріали і методи дослідження. Ретельно описані дизайн, створення експериментальних моделей, методи лабораторних та статистичних аналізів. Графічно представлені етапи експерименту, фотографії проведення хірургічних втручань, таблиця із визначення показників напівкількісного гістологічного аналізу. Авторкою підкреслено відповідність експериментального дослідження міжнародним вимогам поводження із тваринами, біоетичним нормам (Directive 2010/63/EU; Guide for the care and use of laboratory animals, Washington, 2011).

У **третьому і четвертому** розділах дисертації представлені результати власних досліджень щодо вивчення особливостей репарації ран, ускладнених наявністю текстильних сторонніх тіл та хронічної хвороби нирок. Отримані результати лабораторних досліджень авторкою розподілено по підрозділах. Окремо наведені вміст і динаміка продукції інтерлейкінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10), основного фактору росту фібробластів (bFGF), фактору росту ендотелію судин (VEGF), їх кореляційний аналіз, детальний опис морфологічних змін м'яких тканин і напівкількісний гістологічний аналіз на всіх етапах репарації. Сприйняття та аналіз значного обсягу цифрового матеріалу покращує його наочне подання у вигляді гістограм та графіків. Розділи містять також велику кількість мікрофотографій ранових ділянок, що дає змогу відстежувати зміни у тканинах у процесі загоєння ран, спостерігати відмінності між основними та контрольними групами.

Розділи власних досліджень авторка завершує резюме, висновками та переліком опублікованих праць.

У п'ятому розділі дисертантка аналізує та узагальнює велику кількість фактичного матеріалу, наведеного у попередніх розділах, проводить співставлення із сучасними роботами інших науковців.

**Висновки** дисертаційної роботи цілком обґрунтовані результатами власних досліджень, відповідають поставленим меті і завданням, за своїм змістом є цілком виваженими та значущими.

Список використаних джерел повною мірою відображає інформацію з обраного для дисертаційного дослідження наукового напрямку, оформлений згідно існуючих вимог, містить 201 джерело (з них – 177 латиницею).

#### **7. Повнота викладення матеріалів дисертації у наукових публікаціях**

За темою дисертації авторкою опубліковано 5 статей, з яких 2 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, 3 – у періодичних виданнях країн Європейського Союзу. Надруковано також 7 тез у матеріалах науково-практичних конференцій. У цих наукових працях повною мірою висвітлені результати та основні положення дисертації.

#### **8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

У дисертаційній роботі О.Б. Літвінової не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікацій та інших порушень, які могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання авторкою наукового дослідження. Текст є оригінальним, усі посилання на текстові першоджерела зроблені коректно, що дозволяє зробити висновок про відсутність порушень академічної доброчесності.

#### **9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації**

У цілому дисертація О.Б. Літвінової оформлена згідно з чинними вимогами. Суттєвих недоліків, які б впливали на наукову та практичну

цінність роботи не виявлено. У процесі ознайомлення з роботою виникли такі неprinципові зауваження та побажання:

1. Авторка декілька разів некоректно вживає термін «хронічні рани», маючи на увазі рани ускладнені.

2. У підрозділах 3.1.3 та 4.1.3 під назвами «Кореляційний аналіз досліджуваних цитокінів» наведені також їх зв'язки із показниками напівкількісного гістологічного аналізу, які викладені нижче (у підрозділах 3.2 та 4.2 відповідно). Доцільніше було б розмістити кореляції після наведення усіх даних.

У порядку дискусії хотілося б почути від авторки пояснення на такі питання:

1. Чим обумовлений вибір досліджуваних інтерлейкінів та факторів росту?

2. Чому тривале підвищення концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) у сироватці крові часто є ознакою хронічних ран?

3. Чим зумовлена поява системних ознак запалення при локальному впливі текстильних сторонніх тіл?

#### **10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційне дослідження Літвінової Ольги Борисівни «Особливості процесів репарації ускладнених ран м'яких тканин в умовах локальних та системних чинників» є завершеною самостійно виконаною науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачкою досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для біологічної науки, а саме з'ясування особливостей процесів репарації ускладнених ран м'яких тканин в умовах впливу локальних та системних ушкоджувальних чинників, таких як наявність у рані фрагментів військового одягу та перебіг ранового процесу на тлі хронічної хвороби нирок.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, можна зробити висновок, що здобувачка набула теоретичних знань, практичних умінь, навичок та інших



компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у галузі дослідницької діяльності, оволоділа методологією наукової та педагогічної діяльності, здійснила власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином, дисертаційна робота «Особливості процесів репарації ускладнених ран м'яких тканин в умовах локальних та системних чинників» повністю відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» № 40 від 12.01.2017 (зі змінами від 31.05.2019) та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її авторка, Літвінова Ольга Борисівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія.

**Офіційний опонент:**

доктор медичних наук, професор,  
проректор з науково-педагогічної роботи та питань розвитку,  
професор кафедри медичної біології та фізики,  
мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології  
Чорноморського національного університету  
імені Петра Могили МОН України

 Климченко М.О.

*Дізнався Климченко М.О. засвідчує*  
*Головний вк*  *С.Ю. Шилова*

