

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Чернухи Лариси Михайлівни на дисертаційну роботу Оліника Юрія Васильовича на тему “Трансплантація клітин кордової крові в комплексному лікуванні хворих з хронічними трофічними виразками венозної етіології”, поданої до офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01. ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія»

1. Актуальність теми дисертації

Діагностика та лікування хронічних захворювань вен (ХЗВ) нижніх кінцівок залишається складною та дискусійною проблемою незважаючи на значні досягнення в цій царині за останні роки. Особливо це стосується діагностики та лікування ускладнених форм ХЗВ, а саме стадії хронічної венозної недостатності та найбільш важких її проявів – венозних трофічних виразок (ВТВ), що складають понад 70 % з усіх трофічних виразок нижніх кінцівок. Високий відсоток втрати працездатності, що коливається від 80 до 100 %, зумовлює необхідність постійного пошуку нових ефективних методів лікування хворих з ВТВ. Результативність лікування ВТВ має важливе соціально-економічне значення, оскільки останні, значно знижуючи якість життя пацієнтів, потребують відповідних фінансових витрат, а тактика лікування хворих на стадії трофічних розладів, незважаючи на багаторічне вивчення проблеми, залишається дискусійною та суперечливою. Не завжди навіть патогенетичні класичні підходи в лікуванні ВТВ дозволяють отримати задовільний результат у вигляді загоєння ВТВ, тому впровадження новітніх методів лікування таких як клітинна терапія представляється доволі цікавим напрямком.

Клітинна терапія є сьогодні однією з найбільш перспективних галузей медицини. Використання стовбурових клітин є багатообіцяючим методом лікування цілого ряду захворювань, де існуючі методи є мало- або неефективними: цироз печінки, хвороба Альцгеймера, у гематоонкології, при цукровому діабеті, безплідді, дитячому церебральному паралічі, демієлінізуючих захворювань таких як бічний аміотрофічний склероз та

розсіяний склероз, для відновлення кістково-мозкового кровотворення після хіміотерапії, відновлення клітин міокарду після інфаркту, лікування опікової хвороби та багато інших.

Враховуючи вищезазначене, Оліник Ю.В. вивчав важливу проблему сучасної медицини, яка потребує свого вирішення та має перспективу практичного застосування в ангіологічних хворих, що вказує на особливу доцільність та актуальність проведеного дисертаційного дослідження та повністю відповідає запитам теоретичної та практичної медицини.

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

Дисертаційна робота виконувалась у рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 Буковинського державного медичного університету МОЗ України «В експерименті та клініці визначити ефективність застосування клітинних трансплантатів аутологічного та галогенного походження в лікуванні хворих на хронічні ішемічні стани», номер державної реєстрації 0112U001146 та «Особливості діагностики, прогнозування розвитку ускладнень та лікування деяких хірургічних захворювань органів черевної порожнини у хворих з генетично детермінованими предикторами їх несприятливого перебігу» номер державної реєстрації 0116U002936. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол №3 від 23 жовтня 2014 р.)

3. Наукова новизна одержаних результатів

1. Вперше в експерименті була розроблена модель трофічної виразки кінцівки тварини, що поєднана з венозною гіпертензією, а також
2. були проведені гістологічні та імуногістохімічні дослідження процесів, що відбуваються в ділянці трофічної виразки.
3. Вперше на основі розробленої моделі були визначені критерії стимуляції репаративних процесів після трансплантації клітин кордової крові в зону ураження.
4. Вперше обґрунтовані нові підходи до лікування хворих з ВТВ із застосуванням трансплантації клітин кордової крові.

5. Вперше була проведена математична оцінка ефективності застосування клітин кордової крові у хворих з хронічними трофічними виразками венозної етіології.

4. Практичне значення отриманих результатів

Дослідження дозволили виявити механізми, що мають місце в тканинах до та після клітинної трансплантації при ВТВ, послідовність морфологічних змін, що відбуваються в шкірі, підшкірній клітковині та м'язевій тканині на різних етапах розвитку трофічної виразки.

Вивчено вплив трансплантації клітин кордової крові на стимуляцію процесів відновлення та регенерації за умов моделювання в експериментально створеній ВТВ.

Впровадження результатів експериментального дослідження по трансплантації кордової крові у клінічну практику дозволило покращити рівень лікування пацієнтів з ВТВ, зменшило термін перебування хворого на лікарняному ліжку та рівня інвалідизації пацієнтів, покращило якість життя хворих, шляхом значного зменшення розмірів виразкового дефекту або повного його загоєння.

У ході дослідження розроблено раціоналізаторську пропозицію Домбровський ДБ, Оліник Ю.В. Спосіб лікування трофічних виразок венозного генезу за допомогою трансплантації клітин кордової крові. Рац.пропозиція. – Чернівці, БДМУ. – № 6/21 «26» січня 2021 року.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у лікувальну роботу комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» Вінницької обласної ради; комунального некомерційного підприємства «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» Київської міської державної адміністрації, ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», а також у навчальний процес наступних установ: кафедри хірургії №1 Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова; кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця; відділу хірургії

магістральних судин Національного інституту хірургії та трансплантології ім.О.О.Шалімова; медичного факультету Ужгородського національного університету.

5. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Достовірність і обґрунтованість отриманих результатів базується на достатній кількості об'єктів дослідження: 50 статевозрілих щурів. Також дисертантом було вивчено морфологічні особливості трофічних виразок у 32 хворих та проведено лікування з метою досягнення загоєння ВТВ трансплантацією клітин кордової крові. У даній науковій роботі здобувачем були використані методи, які є найбільш адекватними для досягнення поставленої мети й вирішення задач дослідження, а саме: загальноклінічні методи дослідження, гістологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів трофічної виразки в експерименті та клініці до та після трансплантації стовбурових клітин кордової крові, планіметрія, статистичні методи.

Дослідження Оліника Ю.В. виконані з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), ІСН GCP (1996 р.), Конвенцій Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р.

Уперше розроблено модель трофічної виразки кінцівки, що поєднана з венозною гіпертензією (авторство захищене публікацією статті в фаховому журналі), вивчено гістологічні та імуногістохімічні процеси, що відбуваються в ділянці трофічної виразки на тлі венозної гіпертензії в експерименті.

Здобувачем вперше за допомогою комплексу методів морфологічного, планіметричного та статистичного дослідження визначено критерії

репаративних процесів після трансплантації клітин кордової крові в зону ураження та лікування хворих з венозними трофічними виразками із застосуванням трансплантації клітин кордової крові.

Висновки аргументовані, відповідають меті й поставленим завданням та мають достатній рівень оприлюднення. Зміст дисертації Оліника Ю.В. відповідає положенням ДАК України щодо оформлення дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 16 наукових праць, з яких статей 9, зокрема 6 у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у закордонному фаховому виданні, 3 в інших виданнях, 4 тез у матеріалах міжнародного конгресу, 1 раціоналізаторська пропозиція.

В опублікованих працях повною мірою відображені всі розділи наукової роботи, матеріали дисертації були обговорені на форумах, конференціях та з'їздах спеціалістів з судинної хірургії.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

7. Оформлення та зміст дисертації

Дисертація викладена українською мовою, написана за стандартною схемою загальним обсягом на 161 сторінка та обсягом основного тексту на 130 сторінках машинописного тексту, проілюстрована 7 таблицями, 58 рисунками. Складається із вступу, 8 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Бібліографічний показник містить 130 літературних джерел, у тому числі 65 кирилицею, 65 латиницею.

У частині дисертації «Вступ» на 7-и сторінках, як і належить, дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми, чітко формулює мету, основні завдання, об'єкт, предмет дослідження, методи дослідження, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації та публікації, наводить дані про обсяг та

структуру дисертації.

У розділі 1 “Огляд літератури”, викладеному на 18 сторінках, що складає 12% від загального об’єму праці, у трьох підрозділах автор послідовно і аргументовано приводить відомі сучасні дані наукової літератури щодо патогенезу венозних трофічних виразок. Аналіз, проведений автором, свідчить про його обізнаність з науковими джерелами з даної проблеми та вміння доступно узагальнити і подати матеріал. З огляду літератури впливають ті невивчені питання, які дисертант виніс як завдання свого дослідження. Серед зауважень до розділу можна відмітити деякі розбіжності в термінології та хотілось би зробити наголос саме на змінах мікроциркуляції як основного патогенетичного чинника, що призводить до гальмування процесів регенерації або до неможливості загоєння.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» представлений на 17 сторінках шістьма підрозділами з поданням опису нормативно-правової бази використання клітинних трансплантацій в Україні (2.1); методика формування венозної гіпертензії та впровадження її в експериментальне доклінічне дослідження (2.2); характеристики клітинного трансплантата – стовбурових клітин кордової крові (2.3); методики проведення гістологічних та імуногістохімічних досліджень (2.4); (за допомогою імуногістохімічних методів був досліджений один з маркерів ангиогенезу фактор Віллебранда, який може бути маркером пошкодження ендотелію)

планіметричного дослідження (2.5); (2.6) клінічні методи обстеження з представленням відомої класифікації СЕАР, яку можна було представити в оновленій версії та шкали інтенсивності болю.

2.7 методики статистичного аналізу. Вагомих зауважень до розділу не виявлено.

Розділ 3 «Клінічна характеристика хворих» викладено на восьми сторінках, містить дві таблиці, чотири рисунка. Всього в дослідження було залучено 32 пацієнта, що є цілком достатнім для обґрунтування положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації. Використані моделі та

методи дослідження адекватні меті та завданням сформульованих дисертантом, дають можливість узагальнити отримані результати і сформулювати висновки та рекомендації.

Представлені в рукописі з 4-го по 7-й розділи дисертації присвячені результатам власних досліджень.

Серед питань, що виникли – 1. Яким чином обстежували судини?

2. Чи проводили висічення ВТВ?

У розділі 4 (24 сторінки) автор подає детальний опис результатів експериментального дослідження утворення трофічної виразки та загоєння виразкового дефекту після трансплантації стовбурових клітин кордової крові та без неї.

Розділ представлений матеріалом з послідовним і логічним викладенням отриманих дисертантом результатів гістологічного та патоморфологічного дослідження та проілюстрований відмінної якості 22 рисунками.

На 21 сторінці розділу 5 автор виклав власні результати досліджень щодо особливостей морфологічної структури трофічних виразок венозної етіології у пацієнтів. Матеріалами розділу визначено закономірності загоєння виразок на тлі трансплантації стовбурових клітин кордової крові порівняно з стандартною загальноприйнятою терапією. Отримані основні результати досліджень автор проілюстрував 18 рисунками, що засвідчують достовірність і значущість проведених досліджень. Кількість ілюстративного матеріалу розділу 5 достатня для узагальнень та висновків, які представлені автором наприкінці розділу.

Також зроблений важливий акцент на показнику фактора Віллебранда шляхом виконання імуногістохімічної методики.

Зауважень до даного розділу немає.

У розділі 6, укладеному на шести сторінках, автор надав матеріали досліджень щодо планіметричних закономірностей загоєння трофічних виразок венозної етіології, що тривало не загоюються. Розділ 6 ілюструють 6 рисунків, чотири з яких є власними фотографіями дисертанта, однієї з пацієнток основної групи, що була включена у дослідження.

Серед зауважень до даного розділу – використання терміну «набагато повільніше» не є науковим терміном. Виникає питання

Які конкретні показники свідчили про прискорення загоєння ВТВ з застосуванням власної методики та покращення мікроциркуляції?

Які сегменти ураження були у хворих з ПТС та ВТВ?

У розділі 7, що складається з двох підрозділів: оцінка показників якості життя хворих з хронічними трофічними виразками венозної етіології (7.1) та оцінка показників якості життя хворих з хронічними трофічними виразками венозної етіології в дослідній групі (7.2)

На 10 сторінках автор подає детальний опис особливостей якості життя хворих з хронічними трофічними виразками венозної етіології. Розділ проілюстровано 5 рисунками та 2 таблицями. Представлений матеріал послідовно і логічно викладає отримані дисертантом результати дослідження.

Дуже важливим висновком розділу є дані про погіршення якості життя пацієнтів з ВТВ майже у 2,4 рази переважно за рахунок вираженого больового синдрому.

Розділ 8 “Аналіз і узагальнення результатів досліджень” викладено на 7 сторінках машинописного тексту. У ньому всебічно та детально обговорені отримані результати. Автор аргументовано дискутує з положеннями інших науковців, порівнюючи власні результати з літературними даними, що підкреслює про ґрунтовну обізнаність здобувача як у питаннях власних досліджень, так і з науковими публікаціями інших авторів.

З наукової точки зору даний розділ написано логічно, послідовно. Дисертант проявив себе як зрілий науковець, здатний інтерпретувати отримані в дослідженні дані. Вірогідність наведених результатів дисертаційного дослідження обґрунтована тим, що всі положення і висновки дисертаційної роботи Оліника Ю.В. сформульовані на підставі аналізу одержаних результатів з використанням експериментального матеріалу, відповідають поставленим завданням дослідження та мають наукову й практичну цінність.

Висновки у кількості 6, які сформулював дисертант, логічно впливають з

одержаних результатів, науково обґрунтовані, відповідають меті та завданням дослідження, побудовані за змістом дисертації.

Практичні рекомендації (дві) сформульовані чітко, лаконічно, що буде легко сприйматися практикуючими лікарями.

Бібліографічний опис використаних джерел подано автором в алфавітному порядку. Із контент-аналізу джерельної бази рецензованої роботи випливає, що вона містить 130 сучасних та класичних джерел наукової літератури, з яких: 65 (50 %) – подано кирилицею та 65 (50 %) – латиницею.

Бібліографічний опис використаних джерел оформлений із використанням положень “Вимоги до оформлення дисертації”, затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. з урахуванням Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання» та з розміщенням їх у структурі рукопису дисертації відповідно “Вимог до оформлення дисертації”, та вимагає авторського коригування.

Завершують рукопис обов’язкові додатки до рукопису дисертації, які теж оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року та включають:

1. Список публікацій здобувача за темою дисертації;
2. Відомості про апробацію результатів дисертації;
3. Акти впровадження в науково-педагогічний процес та лікувальну роботу.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи необхідно вказати на редакційні та технічні огріхи, механічні помилки при оформленні рукопису дисертації. Деякі з них мають дискусійний характер.

Необхідно звернути увагу на те, що в дисертаційній роботі мають місце окремі стилістичні та термінологічні неточності. Мають місце текстові повтори. Але вище зазначені зауваження в жодній мірі не знижують наукової цінності роботи та суттєво не впливають на загальне позитивне враження від неї.

У якості дискусії хотілося б надати дисертанту кілька питань:

1. На якій стадії розвитку ВТВ у хворих з ПТС необхідно рекомендувати втручання з застосуванням клітинної терапії?
2. Які саме властивості стовбурових клітин кордової крові, які Ви спостерігали в процесі виконання наукової праці, дозволяють викликати зміни в ВТВ?
3. Як Ви бачите організацію допомоги хворим з ВТВ? Які спеціалісти мають надавати допомогу цим хворим?

9. Практичне втілення результатів дисертації

Дослідження, проведені пошукувачем щодо вивчення загоєння трофічних виразок нижніх кінцівок після трансплантації клітин кордової крові, дозволяють глибше зрозуміти патогенез розвитку трофічних розладів та відкривають нові можливості лікування. Запропонований дисертантом підхід до використання клітин кордової крові з метою прискорення загоєння виразок розширює сучасні уявлення про підходи до лікування хронічних захворювань. Важливим теоретичним значенням щодо патогенезу трофічних виразок є змодельована в експерименті виразка венозної етіології, морфологічне вивчення її структури та реакції на клітинну трансплантацію.

Вдосконалені пошукувачем підходи лікування є доступними для відділення хірургії судин, вони мають переваги перед іншими методами, і могли б увійти у протоколи комплексного лікування хворих із трофічними виразками венозного походження, резистентних до стандартної терапії, оскільки тільки таким методом можна скоротити частоту загострень, тривалість загоєння виразкового дефекту та стаціонарного лікування хворих. Водночас, матеріали дисертаційного дослідження можуть бути використані у навчальному процесі профільних кафедр, при написанні наукових монографій, навчальних посібників та підручників.

10. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертаційна робота Оліника Ю.В. на тему “Трансплантація клітин

кордової крові в комплексному лікуванні хворих з хронічними трофічними виразками венозної етіології” є завершеним кваліфікаційним науковим дослідженням, що спирається на дані комплексу методів морфологічного дослідження та за актуальністю, науковою новизною одержаних результатів і практичним значенням відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р.» (зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. і № 1159 від 30.12.2015 р.).

Таким чином, дисертація Оліника Юрія Васильовича “Трансплантація клітин кордової крові в комплексному лікуванні хворих з хронічними трофічними виразками венозної етіології”, за актуальністю, змістом, новизною та практичним значенням цілком відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013р., відносно дисертації на здобуття ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія.

Офіційний опонент:

головний науковий співробітник
відділу хірургії магістральних судин
ДУ «Національний інститут хірургії
та трансплантології ім. О.О.Шалімова»
НАМН України
доктор медичних наук, професор

Підпис засвідчую
Начальник ВУПД
Олександр Берес
(підпис) (ПІБ)

Л. Черненко Чернуха Л.М.

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01

« ___ » _____ 2021 року

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 26.561.01,
доктор медичних наук

О. С. Тивончук