

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента,**

члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора

***Маланчука Владислава Олександровича***

на дисертаційну роботу ***Личмана Віталія Олександровича*** на тему:

**«Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації»,**

подану на здобуття ступеня доктора філософії у разову спеціалізовану вчену раду Полтавського державного медичного університету,

що утворена згідно наказу ректора № 176 від 11.05.2023 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія

### **1. Актуальність теми дисертаційної роботи.**

Всі процеси в світі, в будь-якому живому організмі мають циклічну природу, пов'язану із циклами рухів і функціями планет, сонця, Землі, температури, світла, тощо. Важливі біологічні цикли, що існують і організмі людини, мають в т.ч. добову періодичність у 24 години, і впливають на функції організму і здорової, і хворої людини, наприклад, на запальні та інші захворювання. Важливість вивчення проблем хронобіології і хрономедицини підтверджує Нобелівська премія 2017 року з фізіології та медицини (Джеффри С. Холл, Майкл Росбаш і Майкл В. Янг) за відкриття молекулярних механізмів, що контролюють циркадний ритм.

Пацієнти, які мають запальні захворювання в щелепно-лицевій ділянці, традиційно складають 20-50 % від загального числа у спеціалізованих відділеннях лікарень. Серед них є певне число летальних випадків, і найбільше - серед хворих на глибокі флегмони із ускладненнями. Численні наукові і практичні дослідження присвячені цій тематиці, починаючи від відкриття мікрофлори і системи імунітету, є значні наукові досягнення, але не усі аспекти взаємодії мікроорганізмів (збудників) і макроорганізмів (в яких розвивається запальний процес) вивчені. Також недостатньо відомі питання хронобіології, впливу біологічних годинників на перебіг патологічного процесу, вибору оптимального часу проведення лікувальних заходів та їхніх ефективності, тощо. Саме це робить проблему лікування зазначеної групи хворих актуальною і такою, що потребує розвитку, в тому числі з точки зору хрономедицини. Саме цій актуальній темі і присвячено цю наукову роботу.

### **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Під час роботи над дисертацією використано сучасні інформативні об'єктивні методи дослідження, які доповнюють один одного – молекулярно-біологічні, клінічні, планіметричні, цитологічні, цитометричні, біохімічні, статистичні. Загальний обсяг проведених досліджень, застосовані методи

дослідження, результати статистичної обробки даних, представлені дисертантом, свідчать про достатню міру обґрунтованості, достовірності основних отриманих даних та положень дисертації.

За матеріалами дисертаційної роботи надруковано 14 наукових праць, з яких 5 статей у фахових наукових виданнях України і 1 стаття в журналі наукометричної бази Web of Science, 1 стаття – у базі Scopus, 7 – у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 патент України на корисну модель та 1 технологія.

Дисертаційна робота є фрагментом НДР № 0120U101151 «Внесок компонентів молекулярного годинника в ураження тканин пародонту при його запальних захворюваннях для розробки методів профілактики та лікування», що фінансується МОЗ України, і комплексної ініціативної теми «Діагностика, хірургічне та медикаментозне лікування пацієнтів з травмами, дефектами та деформаціями тканин, запальними процесами щелепно-лицевої локалізації», 2019-2023 рр. (№ державної реєстрації 0119U102862), яка виконується на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Полтавського державного медичного університету. Автор є безпосереднім виконавцем фрагментів вказаних науково-дослідних робіт.

### **3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

Наукова новизна даного дослідження полягає в наступному:

вивчено динаміку показників перебігу репаративних процесів у гнійних ранах хворих флегмонами ЩЛД при різних протоколах лікування залежно від хронотипу хворого;

уточнено дані щодо експресії мРНК серед генів позитивної і негативної регуляції периферичного молекулярного годинника в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами;

показано зміни показників клітинного складу ранового ексудату хворих флегмонами ЩЛД із різним хронотипом;

представлено динаміку біохімічних показників крові у хворих флегмонами ЩЛД з різними хронотипами при різних протоколах консервативного лікування;

створені та рекомендовані схеми оптимального медикаментозного лікування хворих на флегмони ЩЛД з різними хронотипами, в т.ч. із використанням препаратів кріоконсервованої плаценти, мазі «Левомеколь».

Отримані нові дані за темою дисертації достатньо повно відображені в надрукованих автором публікаціях.

### **4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Висновки дисертаційного дослідження науково обґрунтовані, зроблені на основі отриманого фактичного матеріалу проведених досліджень та статистичної достовірності отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та свідчать про досягненні поставленої мети.

Дисертантом використано достатню кількість джерел наукової літератури (212 найменувань, з них 40 кирилицею, 172 латиницею), що дозволило автору вивчити зазначену наукову проблему, провести аналіз і опрацювання даних літератури, визначити недосліджені і суперечливі питання, сформулювати тему, мету, завдання і план дослідження.

Усіх пацієнтів було розподілено на 3 клінічні групи по 30 осіб у кожній: 1 група – пацієнти, яким, крім стандартної терапії, було призначено внутрішньовенні ін'єкції препарату кріоконсервованої плаценти; 2 група – пацієнти, яким, крім стандартної терапії, було призначено внутрішньовенне введення екстракту кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим введенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь»; 3 (контрольна) група – пацієнти, яким надавали медичну допомогу за стандартним протоколом. Кожна з 3 груп розподілялася на 2 підгрупи згідно з їхніми циркадними ритмами.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008рр).

#### **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні у відповідності з структурним та календарним планами проведення наукового дослідження, на базі достатнього фактичного матеріалу з використанням сучасних методів дослідження, статистичної обробки отриманих даних.

Розроблений та методологічно обґрунтований план дисертаційного дослідження дозволив автору отримати репрезентативні данні, виконати завдання, які витікають з поставленої мети.

Автором застосовано необхідний спектр загальноклінічних, лабораторних і математичних досліджень: молекулярно-біологічні – для вивчення експресії генів периферичного циркадного годинника; клінічні – стандартизована таблиця оцінювання змін загального стану, локальних змін і змін у гнійній рані в балах; цитологічні дослідження – для вивчення особливостей перебігу регенеративних процесів у рані; цитометричні дослідження – для вивчення динаміки кількісних змін клітинного складу ранового вмісту; біохімічні – для визначення динаміки рівня ендогенної інтоксикації; методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності

одержаних результатів і визначення змін кількісних параметрів із використанням комп'ютерних програм "Microsoft Excel-2015", «Statistica 8,0», ANOVA з поправкою Бонфероні.

#### **6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження.**

Теоретичне значення проведеного дослідження полягає в тому, що на підставі отриманих даних суттєво розширені данні щодо взаємозв'язку показників хронобіології організму хворого із різними проявами запального процесу (флегмони ЩЛД), особливостей перебігу запального процесу і хронотипу хворого флегмоною ЩЛД, динамікою морфологічних, біохімічних змін та інших патологічних змін в організмі, ефективністю проведення хірургічного і застосованого автором метода консервативного лікування хворих.

Практичне значення дослідження полягає в тому, що було розроблено, застосовано і рекомендовано для лікування хворих флегмонами ЩЛД два ефективних методи консервативного лікування вказаної групи хворих із використанням препарату кріоконсервованої плаценти з урахуванням їх хронотипу, що дало змогу зменшити в середньому на 1,47 ліжко-дня період стаціонарного лікування обстежених і пролікованих хворих, пришвидшити їх одужання.

#### **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.**

Дисертація оформлена у відповідності з вимогами до дисертаційних робіт. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 183 сторінках машинописного тексту і на 132 сторінках основного тексту. Вона складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій дисертанта за темою роботи, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу, обговорення та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних джерел. Дисертація ілюстрована 20 таблицями, 33 рисунками.

У вступі викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета, задачі, об'єкт і предмет дослідження, надана характеристика методів дослідження. Вступ оформлено за загальноприйнятою схемою.

У розділі «Огляд літератури» (ст. 29-48) достатньо повно описані етіологія і патогенез, клінічна картина гнійно-запальних процесів, флегмон щелепно-лицевої ділянки, комплексне лікування хворих на такі захворювання. Окремі підглави присвячені циркадним ритмам і їхнім впливам на різні процеси в організмі, а також впливу кріоекстракту плаценти на перебіг патологічних процесів в організмі людини. Підкреслено, що порушення циркадних ритмів може спричинити серйозні захворювання у людини – імунологічні, онкологічні та інші, що потребує їх вивчення. Наприкінці

розділу є загальний висновок із аналізом даних використаних джерел, якій свідчить про достатню обізнаність дисертанта в даній проблемі.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» (ст. 49-57) представлено план (дизайн) і програму дослідження. Матеріал викладений послідовно, в доступній для сприйняття формі. Детально і достатньо повно описані використані автором методи дослідження.

У 3 розділі (ст. 58-64) автор наводить інформацію щодо рівнів експресії мРНК генів периферійних молекулярних годинників обстежених хворих з ранковим та вечірнім хронотипом. Показано ризик наявності або розвитку вечірнього десинхронозу центральної та периферійної ланок молекулярного годиннику хворих на флегмони, що необхідно враховувати в оцінці стану хворих, плануванні часу проведення оперативного втручання, початку їх медикаментозного лікування.

У 4 розділі (ст. 65-82) дисертантом надано описання динаміки клінічних показників при використанні відомих класичних і запропонованих автором методів консервативного лікування хворих на флегмони ЩЛД.

У 5 розділі (ст. 83-95) представлена цитологічна характеристика репаративних процесів в рані в залежності від часу оперативного втручання і хронотипу хворого.

У 6 розділі (ст. 96-113) описана динаміка маркерів перекісного окислення ліпідів і вміст С-реактивного білку у різні терміни після розтину інфільтрату і застосуванні різних методик консервативного лікування хворих на флегмони ЩЛ ділянки.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (ст. 114-131) автор надає загальний опис попередніх розділів і систематизацію отриманих результатів. Він містить обговорення отриманих даних, їх порівняння із світовим досвідом, результатами досліджень інших авторів та визначає наукову новизну і практичну цінність проведеного дослідження.

На ст. 132-136 викладені висновки і практичні рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці, відповідають поставленій меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану автором у результаті проведених досліджень, аналізу та узагальненню отриманих даних.

На ст. 136-157 є список використаних джерел, додатки – ст. 158.

Результати роботи впроваджено в лікувальну практику у відділенні щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (затв. 12.12.2022 р.), у відділенні хірургічної стоматології «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (затв. 14.03.2023р.), у Товаристві з обмеженою відповідальністю «Університетська клініка», м. Ужгород (затв. 13.03.2023 р.), у відділенні щелепно-лицевої хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна

лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (затв. 14.03.2023 р.), у стоматологічному відділенні медичного центру «Дніпровський державний медичний університет» (затв. 12.12.2022 р.), у центрі стоматологічної імплантації «Клініка Чертова», м. Запоріжжя (затв. 13.03.2023 р.), у відділенні щелепно-лицевої хірургії та отоларингології КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги Запорізької міської ради» (затв. 13.03.2023 р.), у підрозділі хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня №1» (затв. 13.03.2023 р.).

Теоретичні положення дисертаційної роботи можна рекомендувати до включення в лекційний матеріал та матеріали практичних занять для студентів, лікарів-інтернів стоматологічних кафедр.

**9. Зауваження** щодо оформлення та змісту дисертації. Дисертація написана на державній мові, читається досить легко. Але, викладена в ній відома і нова наукова інформація, деякі професійні поняття і терміни, фізіологічні процеси в царині деяких біологічних маркерів, їх взаємодії зі структурами і молекулами, клітинами і з клінічними проявами, які виникають під їхнім впливом, є мало відомими пересічному лікарю-клініцисту, в т.ч. і хірургу-стоматологу. Тут можуть виникати труднощі при читанні, розумінні і практичному використанні наукового тексту проведеного дослідження. Втім, це має спонукати читача до більш ретельного вивчення об'єкту читання.

Як і в будь-якому тексті, в представленому зустрічаються граматичні, стилістичні і смислові помилки. Наприклад, написано: «... хворий з флегмоною», а потрібно «... хворий флегмоною», в назві роботи написано «... лікуванні флегмон...», а потрібно «... лікуванні хворих флегмонами...», та інше. Але, це не знижує загальний науковий рівень і отримані результати дослідження.

**У ході рецензування роботи виникли запитання** до здобувача, на які в плані наукової дискусії мають бути отримані відповіді, думка автора роботи:

1. Чи вказує наявність позитивної ланки регуляції (гени Clock і Bmal1) та негативної ланки регуляції (гени Perl і Cry1) відповідно стимуляційну дію та пригнічуючу дію цих генів?

2. Чи бажано оперувати хворих з ранковим хронотипом зранку, а з вечірнім – ввечері? Якщо так, то чому – чи легше організму пацієнта в такому випадку перенести операційну травму і швидше одужати?

3. Коли потрібно вводити в організм пацієнта ліки (наприклад, антибіотики) з урахуванням його хронобіотипу – при ранковому хронотипі більшу дозу вводити зранку, при вечірньому – ввечері, чи інакше?

4. Чи змінюється вплив кріоекстракту плаценти на перебіг патологічних процесів (запалення) за умови використання її з урахуванням хронотипу пацієнта, при невідповідності часу операції хронотипу пацієнта?

**10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

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

Дисертаційна робота дисертації Личмана Віталія Олександровича на тему: «Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Аветікова Давида Соломоновича та представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 221 «Стоматологія», є актуальною, завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення, виконана в напрямку сучасного розвитку медицини, зокрема, хронобіології і хрономедицини.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні і за актуальністю теми, науковою новизною, об'ємом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю висновків та положень, науково-практичним та теоретичним значенням цілком відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 щодо робіт на здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 №40, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія».

### **Офіційний опонент,**

завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,  
член-кореспондент НАМН України,  
доктор медичних наук, професор

**В. Маланчук**

