

ВІДГУК
офіційного рецензента,
доцента закладу вищої освіти кафедри пропедевтики хірургічної
Полтавського державного медичного університету,
кандидата медичних наук
Резвіної Катерини Юрївни
на дисертаційну роботу
Торопова Олександра Анатолійовича
на тему: «Застосування кріоконсервованої плаценти на етапах
профілактики утворення патологічних рубців шкіри
в ділянках обличчя та шиї»,
подану на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Актуальність проблеми, що висвітлена у даній роботі не викликає сумніву: На сьогодні є доведеним вплив на процес життєдіяльності організму біологічних годинників та циркадних ритмів людини. Натепер хронотип, як визначення індивідуальних особливостей, організації добових ритмів, істотно впливає на перебіг будь-якого процесу, зокрема на ожиріння, психічний стан, самопочуття людини в цілому. Надзвичайно важливим є факт що циркадний ритм людини є її фундаментальною властивістю, яка забезпечує здатність організму до адаптації у навколишньому середовищі. Порушення цих ритмів може привести до десинхронрозів, які негативно впливатимуть на будь-який процес в організмі та обмін речовин, зокрема на процеси регенерації та епітелізації ран м'яких тканин.

Тому тепер актуальною залишається проблема вибору оптимального методу профілактики, як на інтра так і постопераційному етапі (найблищому та віддаленому післяопераційних періодах) яка залежить від циркадного ритму людини, алгоритму проведення оперативного втручання із врахуванням етапів місцевого введення певних речовин в операційну рану. Саме цей факт і обумовив обраний напрямок дослідження.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Під час роботи над дисертацією використано сучасні методи дослідження. Загальний обсяг проведених досліджень, застосовані методи, результати статистичної обробки даних, представлені дисертантом, дозволяють судити про достатню міру обґрунтованості, достовірності основних положень дисертації та отриманих даних.

За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з яких 4 статей у фахових наукових виданнях України, 2 статті у журналах, що індексуються базою даних Scopus та 2 статті в журналі науково-метричної бази Web of Science, 8 – у матеріалах науково-практичних конференцій та 2 технології в галузь охорони здоров'я.

Таке представлення результатів наукової роботи у публікаціях є достатнім.

Основні положення дисертаційної роботи обговорені та представлені на науково-практичних конференціях із міжнародною участю «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології» (Чернівці, 2020), «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути» (Київ, 2020), «Актуальні питання сучасної стоматології, присвяченої 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця» (Київ, 2021), «Екстрена та невідкладна допомога в Україні: організаційні, правові, клінічні аспекти» (Полтава, 2021), «Мультидисциплінарний підхід в профілактиці діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї» (Полтава 2021), «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини присвячена 90-й річниці з дня заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя заснування Полтавського державного медичного університету» (Полтава, 2021), «Сучасні проблеми охорони здоров'я: освітні технології, наука, практика» (Київ, 2021), «Інноваційні методи в діагностиці та лікуванні стоматологічних захворювань на сучасному етапі» (Полтава, 2022), «Медична наука – 2022» (Полтава, 2022).

Дисертаційна робота виконувалася як фрагмент комплексної ініціативної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету «Діагностика, хірургічне та медикаментозне лікування пацієнтів з травмами, дефектами та деформаціями тканин, запальними процесами щелепно-лицевої локалізації» 2019-2023 рр. (номер державної реєстрації 0119U102862).

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

Наукова новизна даного дослідження ґрунтується на наступному:

- ✓ Створено молекулярно-біологічну, біохімічну і клінічну доказові бази ефективності застосування авторської методики профілактики утворення патологічних рубців шкіри голови та шиї після планових оперативних втручань.
- ✓ Вивчена необхідність застосування різних методик введення кріоконсервованої плаценти на етапах профілактики в залежності від хронотипу пацієнта.
- ✓ Доведено, що за умов співпадання часу операції з циркадним ритмом пацієнта позитивний результат від застосування авторської методики спостерігається у (64,2%), та (56,7%) у пацієнтів з ранковим та вечірнім хронотипом відповідно.
- ✓ Розширено наукові дані щодо динаміки змін біохімічних показників у гомогенатах післяопераційних рубців при застосуванні стандартної та авторської методики профілактики.
- ✓ Встановлено що активність каталази достовірно зменшується у підгрупі 2а в середньому на $7,40 \pm 0,17$ ОД/мг особливо на 180-ту добу.
- ✓ Доведено, що зменшення активності еластази спостерігається на 180-ту добу у середньому на $2,30 \pm 0,24$ у порівнянні з 1а підгрупою та $3,10 \pm 0,32$ відносно групи 3а, аналогічні зміни зафіксовано при

- вивчені вмісту вільного гідроксипроліну.
- ✓ Отримано наукові дані щодо вивчення рівня експресії матричної рнк генів перефериричного молекулярного годинника, які відносяться до позитивних та негативних ланок регуляції в залежності від хроноиту пацієнта.
 - ✓ Доведено переважання балансу в сторону позитивної ланки регуляції обох годинників і генів у пацієнтів з вечірнім хронотипом та в сторону негативної ланки регуляції у пацієнтів з ранковим хронотипом.
 - ✓ Встановлено відсутність вірогідних відмінностей при розрахунку співвідношення *clock/cry1* (при $p=0,611310$). Для складання алгоритму профілактичних дій встановлено достовірні співвідношення генів *clock/per1*, *bmal1/per1*, *bmal1/cry1* (при $p=0,034780$, $p=0,001887$, $p=0,038253$) для 2 клінічних та контрольної групи.
 - ✓ Досліджено динаміку клінічних параметрів загоєння операційної рани та формування післяопераційного рубця при застосування авторської методики профілактики у порівнянні з класичною.

У наукових публікаціях автора представлені всі основні напрямки досліджень, проведено їх узагальнення та аналіз з наданням ґрунтовних висновків.

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

Висновки, які наведені в дисертаційному дослідженні, науково обґрунтовані, зроблені на основі фактичного матеріалу проведених досліджень та статистичної достовірності отриманих результатів, цілком відповідають завданням дослідження та свідчать про досягненні поставленої мети.

Дисертантом використано достатню кількість літературних джерел (всього 215, з них кирилицею 38, латиницею 177 джерел, а також 4 додатків. Дисертація ілюстрована 19 таблицями та 13 рисунками.), що дозволило провести реферування, детальний аналіз опрацьованих даних і визначити всі недосліджені та суперечливі питання.

Ретельно підібрані клінічні групи пацієнтів. Загалом обстежено 60 осіб, які були госпіталізовані на планові оперативні втручання з приводу видалення доброякісних новоутворень чи інших місцево-пластичних операцій. Вік пацієнтів коливався в межах від 18 до 75 років. Кількість чоловіків та жінок відрізнялась, так у дослідженні брали участь 36 чоловіків, та 24 жінки.

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

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 морфологічних та клінічних методів, повної статистичної обробки отриманих даних.

Детально розроблений та методологічно обґрунтований план дисертаційного дослідження дозволив автору отримати цілком репрезентативні дані, виконати всі завдання, які цілком витікають з поставленої мети.

Автором застосовано повний спектр загальноклінічних досліджень: збір скарг та анамнезу, позаротовий та внутрішньоротовий огляд. Для оцінки стану загоєння рани та динаміки формування післяопераційного рубця на різних етапах використовувалася схема для оцінки рубців, що формуються на 90-ту, 180-ту, та на 360-ту добу клінічного дослідження.

Дослідження експресії генів циркадного годинника проводили за допомогою відбору біозразка шкіри та гіподерми з рани перед її ушиванням.

Застосовували методики біохімічних досліджень.

Для статистичної обробки даних отриманих результатів власних досліджень використовувалися параметричні та непараметричні методи.

Статистичний аналіз параметричним методом проводився з використанням t-критерію Стьюдента. Математичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми, «Microsoft Excel».

Показники, що до експресії генів у часових проміжках з урахуванням циркадного ритму отримано за допомогою повторних вимірювань ANOVA з поправкою Бонфероні з обчисленням шляхом дисперсійного аналізу та тесту Бонфероні з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 5.0 (США), що є цілком достатнім для отримання статистично достовірних даних.

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження

Створено молекулярно-біологічну, біохімічну і клінічну доказові бази ефективності застосування авторської методики профілактики утворення патологічних рубців шкіри голови та шиї після планових оперативних втручань.

Вивчена необхідність застосування різних методик введення кріоконсервованої плаценти на етапах профілактики в залежності від хронотипу пацієнта. Встановлено, що 35,7% випадків пацієнтам з ранковим хронотипом у складі профілактичних дій достатньо застосовувати монотерапію шляхом інтраопераційного введення кріоконсервованої плаценти в рану.

Розширено наукові дані щодо динаміки змін біохімічних показників у гомогенатах післяопераційних рубців при застосуванні стандартної та авторської методики профілактики. Отримано наукові дані щодо вивчення рівня експресії матричної рнк генів перефіричного молекулярного годинника, які відносяться до позитивних та негативних ланок регуляції в залежності від хроноіту пацієнта. Доведено переважання балансу в сторону позитивної ланки регуляції обох годинників і генів у пацієнтів з вечірнім хронотипом та в сторону негативної ланки регуляції у пацієнтів з ранковим хронотипом. Досліджено динаміку клінічних параметрів загоєння операційної рани та формування післяопераційного рубця при застосування авторської методики профілактики у порівнянні з класичною.

Практичні рекомендації впроваджені в заклади охорони здоров'я у відділення щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня

ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (затв. 12.12.2022 р.), у відділення хірургічної стоматології «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (затв. 14.03.2023), у Товариство з обмеженою відповідальністю «Університетська клініка» м.Ужгород (затв. 13.03.2023), у відділення щелепно-лицевої хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (затв. 14.03.2023) у стоматологічне відділення медичного центру «Дніпровського державного медичного університету» (затв. 12.12.2022), у центр стоматологічної імпланції «Клініка Чертова» Запоріжжя (затв. 13.03.2023), у відділення щелепно-лицевої хірургії та отоларингології КНП «Міська лікарня екстренної та швидкої медичної допомоги Запорізької міської ради» (затв. 13.03.2023), у підрозділ хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна лікарня клінічна лікарня №1» (затв. 13.03.2023).

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету (затв. 09.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету (затв. 14.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету (затв. 26.10.2022 р.), кафедри хірургічної та пропедевтичної стоматології Запорізького державного медичного університету (затв. 20.02.2023 р.), кафедри стоматології післядипломної Запорізького державного медичного університету (затв. 03.01.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 09.02.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін Ужгородського національного університету (затв. 10.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету (затв. 10.03.2023 р.).

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація оформлена у відповідності з вимогами до дисертаційних робіт, складається з анотації українською та англійською мовами, списку публікацій дисертанта за темою роботи, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, даних ретроспективного та проспективного аналізу, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел.

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» автор надає порівняльну характеристику механізмів репаративної регенерації операційних ран в історичному аспекті, особливості інтра- та постопераційної профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців,

Наприкінці розділу є узагальнюючий висновок з аналізом даних використаних джерел, який свідчить про досить високу обізнаність та компетентність дисертанта в проблемі, що досліджується.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» представлено дизайн і програму дослідження. Матеріал викладений в доступній для сприйняття формі. Детально описані клінічні, молекулярно-біологічні, біохімічні методи дослідження, імпонує застосування декількох методів варіаційно-статистичного опрацювання результатів дослідження.

У третьому розділі надано детальну характеристику власних досліджень щодо рівня експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника, що відносяться до позитивної ланки регуляції – *clock*, *bmal1* та генів периферичного молекулярного годинника, у пацієнтів з оперативним втручанням у ділянках голови та шиї з встановленими за тестом Хорна-Остберга. Відомо, що під час загоєння ран, викликаних травмою, гени циркадіанних годинників сприяють реплікативному уповільненню міофібробластів. Даний процес, який також відомий як старіння, є важливим для переходу від утворення рубців до їх ремоделювання та правильного дозрівання.

Порівняння співвідношень експресій генів позитивної та негативної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника у шкірі пацієнтів із оперативним втручанням в ділянках голови та шиї з ранковим та вечірнім хронотипами показало достовірні відмінності.

У четвертому розділі дисертантом досліджено динаміку змін клінічних показників стану післяопераційних рубців у пацієнтів з ранковим типом хронотипу за умов ін'єкційного введення препарату кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі.

У висновку до розділу встановлено, що найкращі показники у 3b підгрупі були на 360 добу. Порівнюючи з іншими термінами дослідження отримали наступні результати, що середній показник у контрольній 3b підгрупі на 180-ту добу у порівнянні з 90-ою добою дослідження був менший на 30,4%. Порівнюючи показник 90-ої та 360-ої доби ми можемо стверджувати, що показник даної групи на 360-ту добу був менший на 59,8% та менший на 42,2% в порівнянні з 180-ту добою клінічного дослідження

У п'ятому розділі наведено дані власних досліджень щодо динаміки змін біохімічних показників гомогенату рубця, що формується, на різних стадіях післяопераційного періоду при застосуванні класичної та авторської методик.

Дисертантом чітко доведено, що найбільших змін зазнавав вміст малонового діальдегіду, а ферментативна активність каталази у гомогенаті рубця, що формується, відзначається меншою динамікою змін, ніж активність супероксиддисмутази. Відмічено позитивну динаміку за умов використання у протоколі лікування кріоекстракту плаценти, яка була більш яскраво виражена у пацієнтів із ранковим хронотипом.

Найбільш суттєвих змін досліджувані показники антиоксидантного захисту зазнавали у пацієнтів ранкового хронотипу, яким проводилося внутрішньовенне введення кріоекстракту плаценти у комбінації із електрофорезом даного препарату на тлі стандартного протоколу лікування, особливо на більш ранні терміни після проведення хірургічного лікування, що обумовлює сприятливий ефект саме такого лікування на процеси репаративної регенерації за умов загоєння операційної рани первинним натягом.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор надає аналітичне узагальнення попередніх розділів і систематизацію отриманих результатів. Він містить обговорення отриманих даних та їхнє порівняння із існуючим світовим досвідом та результатами досліджень інших авторів та визначає наукову новизну і практичну значущість проведеного дисертантом дослідження.

Висновки і практичні рекомендації повністю відповідають поставленій меті та завданням і узагальнюють інформацію, одержану автором у результаті проведених власних досліджень, аналізі та узагальненні отриманих даних.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дослідження впроваджено в лікувальну практику в заклади охорони здоров'я у відділення щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» (затв. 12.12.2022 р.), у відділення хірургічної стоматології «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (затв. 14.03.2023), у Товариство з обмеженою відповідальністю «Університетська клініка» м. Ужгород (затв. 13.03.2023), у відділення щелепно-лицевої хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (затв. 14.03.2023) у стоматологічне відділення медичного центру «Дніпровського державного медичного університету» (затв. 12.12.2022), у центр стоматологічної імплантції «Клініка Чертова» Запоріжжя (затв. 13.03.2023), у відділення щелепно-лицевої хірургії та отоларингології КНП «Міська лікарня екстренної та швидкої медичної допомоги Запорізької міської ради» (затв. 13.03.2023), у підрозділ хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна лікарня клінічна лікарня №1» (затв. 13.03.2023).

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, запитання до здобувача.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає.

Побажання:

1. Більше використовувати літературу за останні 5 років.
2. У розділі 2 деякі методики описані занадто докладно, їх можна було б скоротити.
3. У тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні недоліки.
4. Розділ 3 перевантажений табличними даними, бажано скоротити їх кількість за рахунок текстового опису.
5. Розділ 4 доцільно проілюструвати клінічними прикладами.

Слід відмітити, що всі зауваження носять дискусійний характер та не знижують загального позитивного враження від роботи.

У ході рецензування роботи виник ряд запитань:

1. Чому для молекулярно-біологічних досліджень Ви обрали саме ці гени позитивної та негативної ланки регуляції?
2. Чи вважаєте Ви достатнім 7 параметрів клінічної оцінки стану рубцевозмінених тканин?
3. Чи спостерігали Ви ускладнення при введенні кріоекстракту плаценти?

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Торопова Олександра Анатолійовича на тему «Застосування кріоконсервованої плаценти на етапах профілактики утворення патологічних рубців шкіри в ділянках обличчя та шиї», 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 завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, що має наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Дисертаційна робота виконана на сучасному методологічному рівні і за актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю теми, об'ємом виконаного дослідження та отриманих результатів, достовірністю висновків та положень, науковою новизною, науково-практичним та теоретичним значенням відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 щодо здобуття ступеня доктора філософії та усім вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, та може бути представленою до захисту на разову спеціалізовану раду.

**Офіційний рецензент,
доцент закладу вищої освіти кафедри
пропедевтики хірургічної стоматології
Полтавського державного
медичного університету
кандидат медичних наук, доцент**

Катерина РЕЗВІНА



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
І.В.Т. Бойко