

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Варжапетяна Сурена Діасовича**
на дисертаційну роботу Личмана Віталія Олександровича
на тему «Застосування кріоконсервованої плаценти в
комплексному лікуванні флегмон щелепно-лищевої локалізації»
подану на здобуття ступеня доктора філософії (PhD)
в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія
до разової спеціалізованої вченої ради при Полтавському державному
медичному університеті МОЗ України, створеної згідно з наказом ректора
університету №176 від 11.05.2023

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Личмана Віталія Олександровича, представлена до офіційного захисту, присвячена вирішенню актуального завдання хірургічної стоматології – лікуванню флегмон клітковинних просторів щелепно-лищевої ділянки.

Обрана дисертантом тема актуальна через збільшення частоти і тяжкості перебігу запальних захворювань щелепно-лищевої ділянки. Тому проблема лікування хворих з цією патологією є однією з провідних у хірургічній стоматології та щелепно-лищевої хірургії. За думкою більшості дослідників все частіше в клінічній практиці зустрічаються гнійно-некротичні процеси жирових просторів кількох анатомічних ділянок голови та шиї, що важко піддаються лікуванню звичайними терапевтичними заходами. Агресивний розвиток дифузного гнійного процесу, з вираженою інтоксикацією та схильністю до поширення та збільшення числа місцевих та загальних ускладнень, як правило, пов'язують з появою антибіотико-резистентних форм бактерій та зміною резистентності організму.

Незалежно від тяжкості захворювання оперативне втручання з ревізією всіх клітковинних просторів є обов'язковим. Але досі захворюваність потребує постійної уваги до розвитку методів післяопераційного консервативного лікування через такі ускладнення, як контактний медіастеніт, сепсис, тромбоз кавернозного синуса, церебральні абсцеси. Тому продовжується пошук нових засобів та механізмів місцевого та загального впливу на патогенетичні процеси при лікуванні флегмони обличчя та шиї в різних напрямках.

Значний вплив на виникнення та перебіг різних патологічних станів циркадної ритміки організму спонукає підвищення інтересу до хронобіологічних досліджень упродовж останніх десятиліть. Визначено також, що більшість периферичних тканин і органів мають власний біологічний годинник, який контролюється і синхронізується головним водієм ритму. На рівні молекулярної організації біологічний годинник представлений

особливою групою циркадних генів та його білковими продуктами. Протягом доби вміст циркадних білків у клітинах закономірно змінюється, відбиваючи різні фази добового циклу. У ссавців ключовими циркадними генами є Clock, Bmal1, Period (Per1, Per2, Per3) та Cryptochrome (Cry1, Cry2). Циркадні гени організовані в транскрипційно-трансляційну петлю, в якій регуляція здійснюється за принципом зворотного зв'язку.

Одним із напрямків в посилюванні терапевтичного ефекту комплексних лікувальних заходів при різних захворюваннях, що супроводжуються порушенням метаболічних процесів, сенсibiliзацією і потребують відновлення антиоксидантної та мембраностабілізуючої системи організму, є використання кріоконсервованого екстракту плаценти.

Таким чином, задача удосконалення лікування флегмон щелепно-лицевої ділянки залишається актуальним. Дослідження впливу циркадних генів на перебіг флегмонозних процесів щелепно-лицевої ділянки для оптимального планування лікування з розрахунком особливостей хронотипу пацієнта для розробки нової більш ефективної тактики лікування флегмон обличчя цілком обґрунтовано. Також доцільні дослідження ефективності використання кріоконсервованого екстракту плаценти в системі комплексного післяопераційного лікування флегмон щелепно-лицевої локалізації.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

За темою дисертації опубліковано 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 і 1 патент України на корисну модель та 1 технологія.

Результати наукової роботи представлено на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї» (14-15 листопада 2019 р., Полтава); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в профілактиці, діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї». Полтава, 29 вересня 2021 р.; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики, лікування та профілактики в онкостоматології». Полтава, 17 лютого 2022 р.; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку стоматології та щелепно-лицевої хірургії», присвяченій 100-річчю з дня заснування Української медичної стоматологічної академії та 80-й річниці з дня народження одного з фундаторів хірургічної стоматології та

щелепно-лицевої хірургії України професора Рибалова Олега Васильовича. Полтава, 7 травня 2021 р.; Застосування кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації – «Сучасні аспекти теоретичної та практичної стоматології». Чернівці, 4-5 травня 2020 р.; науково-практичній конференції за міжнародної участі з нагоди 100-річчя стоматологічного факультету НМУ «Сучасна стоматологія та щелепно-лицева хірургія». Київ; 15 травня 2020 р.; V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 3 червня 2020 р.; науково-практичній конференції за міжнародної участі «Актуальні питання сучасної стоматології», присвяченій 100-річчю стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Київ, 18-19 березня 2021 р.

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

Наукова новизна дослідження полягає у вивченні динаміки клінічних показників перебігу регенеративних процесів у гнійних ранах пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої ділянки при застосуванні стандартного протоколу і протоколу з доповненням залежно від хронотипу. Доведено, що серед показників загального стану пацієнтів найбільші зміни відбуваються в клінічній групі зі застосуванням в комплексному лікуванні внутрішньовенного введення екстракту кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь», особливо такого показника як «біль» на 5-ту добу лікування. Серед клінічних показників локальних змін у рані зафіксовано, що в цієї групі в показника «відкривання рота» на 5-ту добу післяопераційного періоду у середньому на $1,16 \pm 0,27$ відносно до групи пацієнтів 1-ї та $1,52 \pm 0,17$ відносно 3-ї доби післяопераційного періоду у 83,0% випадків із ранковим хронотипом, прооперованих зранку. Доведено, що всі досліджувані клінічні показники в гнійній рані у 2-й клінічній групі, в комплексному лікуванні котрих було включено внутрішньовенне введення екстракту кріоконсервованої плаценти без місцевого уведення кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь», достовірно знижуються, особливо на 7-му добу спостережень, на 1,15%, 1,08% і 1,18% відносно першої доби після оперативного втручання відповідно. Дана динаміка мала місце у 87,2% випадків у пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих зранку, і в 74,7% пацієнтів із вечірнім хронотипом, прооперованих у вечірній час.

Поповнено наукові дані щодо експресії мРНК серед генів позитивної та негативної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами. Установлено, що показники експресії мРНК гена Clock уранці й увечері достовірно не відрізняються ($p=0,12084$), а експресія мРНК гена Bmal1 має достовірну різницю від ранкової. Експресія мРНК генів негативної ланки регуляції зранку достовірно підвищується в гена Cry1 ($p=0,0063$), а в гена Per1 достовірних змін експресії мРНК не зафіксовано. Установлено, що в пацієнтів із ранковим хронотипом спостерігається достовірне підвищення рівнів ранкової експресії мРНК генів Per1 і Cry1 і достовірне підвищення вечірньої експресії гена Bmal1.

Уперше вивчено динаміку якісних змін показників клітинного складу ранового вмісту гнійної рани в пацієнтів із ранковим і вечірнім хронотипами. Доведено, що час проведення оперативного втручання залежно від циркадних ритмів пацієнта впливає на перебіг післяопераційного періоду, особливо на процеси епітелізації ран. Так, в пацієнтів, прооперованих із урахуванням їхнього хронотипу й рівня експресії мРНК, кількість незмінених і змінених еритроцитів у середньому на 16,0-18,0 % вірогідно менша в поверхневих біоптатах ран. Вивчено динаміку змін кількості нейтрофільних гранулоцитів, яка свідчить про ранні строки переходу стадії ранового процесу із запальної в регенераторну в середньому на 1,5 доби.

Отримано нові наукові дані щодо динаміки біохімічних показників крові при застосуванні стандартного протоколу і протоколу з доповненням при лікуванні пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої локалізації з ранковим і вечірнім хронотипами. Установлено, що найбільш суттєвих змін маркери перекисного окислення ліпідів зазнавали в обох клінічних групах у порівнянні з контрольною з найбільшими змінами в 2-й клінічній групі, в якій стандартне лікування доповнювали внутрішньовенним уведенням кріоекстракту плаценти. Установлено, що активність СОД достовірно підвищується на 15,7% у пацієнтів із ранковим хронотипом і на 14,9% – із вечірнім з одночасним достовірним зниженням активності каталази еритроцитів на 51,5% і 56,1% у пацієнтів із вечірнім і ранковим хронотипами відповідно. Найбільш виразно спостерігається залежність маркерів ПОЛ від відповідності часу оперативного втручання циркадному ритму пацієнтів у 2-й клінічній групі з фіксуванням найбільших значень щодо активності СОД і каталази. Найвиразніші зміни в зниженні рівня С-реактивного білка спостерігали у 2-й клінічній групі, а залежність цього показника від відповідності часу втручання і хронотипу встановлено на 5-й і 7-й день післяопераційного періоду і в клінічних, і в контрольній групі.

4. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Дисертаційна робота Личмана В.О. є самостійним завершеним науковим дослідженням, виконаним на сучасному методологічному рівні та достатньому клінічному матеріалі. Обґрунтованість наукових положень і висновків обумовлена значною кількістю вивчених наукових джерел, критичною їх оцінкою та інтерпретацією, правильною методологічною побудовою та оформленням роботи.

Основні наукові положення дисертації випливають з результатів власних досліджень здобувача. Достовірність ряду положень і висновків базується на достатньому об'ємі експериментальних, клінічних та статичних методів дослідження. 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 (1964-2008рр). Ймовірність отриманих у дослідженні результатів доведена їх статистичним опрацюванням.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації сформовані в дисертації на підставі аналізу проведених досліджень, виконаних на належному науково-методичному рівні, логічно обґрунтовані, об'єктивні і виходять з матеріалів дисертаційної роботи.

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

Для реалізації поставленої мети необхідним було виконання 4 завдання, сформованих чітко і конкретно. Методики діагностики, лікування і обробки отриманих результатів співвідносяться з поставленим завданням дисертаційної роботи. Обсяг клініко-лабораторних досліджень є цілком достатнім та дозволяє отримати достовірні результати. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації сформовані в дисертації на підставі аналізу проведених досліджень, виконаних на належному науково-методичному рівні, обґрунтовані, об'єктивні і виходять з матеріалів дисертаційної роботи.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Отримані у дисертаційній роботі результати дають автору можливість провадити в практичну охорону здоров'я упровадження модифікованої стандартизованої таблиці оцінки загальних змін, локальних змін і клінічних змін у гнійній рані у хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації в клінічну практику дозволяє швидко й точно оцінити ефект від застосування протоколу надання медичної допомоги з доповненням, що підкріплено

патентом 130501 UA, МПК (2018.01) А 61В 17/00 А61К 31/00 А 61Р 31/00. Спосіб місцевого лікування гнійних ран у пацієнтів з одонтогенними абсцесами та флегмонами щелепно-лищевої локалізації / Д.С. Аветіков, В. В. Бондаренко, Р. В. Бондаренко, В. О. Личман, І. В. Яценко ; заявник ВДНЗУ УМСА. – № u 2018 06568 ; заявл. 11.06.2018 ; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.

Автором доведено, що застосування молекулярно-біологічних досліджень щодо визначення рівня експресії матричної РНК генів периферичних молекулярних годинників у пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки залежно від хронотипу дозволяє за можливості обрати час для оперативного втручання й оптимізувати консервативне лікування в післяопераційний період, що достовірно прискорює репаративні процеси.

Також важливе практичне значення має упровадження авторського методу комплексного лікування пацієнтів із флегмонами щелепно-лищевої ділянки, що дозволяє покращити функціональний і косметичний ефекти після оперативного втручання зі зменшенням кількості ліжко-днів у середньому на 1,47 доби і скоротити час непрацездатності таких пацієнтів.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому роботи

Дисертація викладена на 183 сторінках машинописного тексту і на 132 сторінках основного тексту та складається з анотації, вступу, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних джерел, який містить 212 джерел, із них кирилицею – 40, латиницею – 172 джерела. Дисертацію ілюстровано 20 таблицями і 33 рисунками.

В анотаціях на державній та англійській мовах представлені основні результати дослідження з зазначенням наукової новизни та практичного значення роботи. Наприкінці анотації наведено перелік 15 публікацій здобувача за темою дисертації. В тому числі: 5 – статей в фахових журналах, з них два WoS; 7 – тез в збірниках конференції; 1 – патент (Пат. 130501 UA, МПК (2018.01) А 61В 17/00 А61К 31/00 А 61Р 31/00), 1 – реєстраційна картка технології (№ 0621U000085. № Держреєстрації НДДКР : 0119U102862. – Дата реєстрації : 11-10-2021).

У вступі дисертантом достатньо обґрунтовано сформульовано актуальність теми дисертації, мету, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, визначено наукову новизну та практичне значення роботи, представлено особистий внесок дисертанта, зв'язок роботи з плановими науково-дослідними роботами Полтавського державного медичного університету, апробацію результатів дисертаційних досліджень та публікації.

У розділі 1 («Огляд літератури») автором наведені сучасні дані щодо етіології, патогенезу і особливості клінічного перебігу гнійно-запальних

процесів щелепно-лицевої ділянки, комплексного лікування пацієнтів із одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації. Проаналізована література останніх років, що присвячена впливу циркадних ритмів на біологічні процеси в організмі. Проведений огляд наукової інформації про використання кріоекстракту плаценти в комплексному лікуванні різноманітних патологічних станів людини.

Вичерпано проведений аналіз продемонстрував відсутність у сучасному науковому просторі даних щодо вираховування хронотипу пацієнта в плануванні хірургічного етапу при лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації, а саме виборі часу доби оперативного втручання. Зважаючи на великий досвід сучасної медицини в використанні кріоекстракту плаценти в лікуванні гострих та хронічних захворювань, автор визначив доцільність проведення досліджень в напрямку використання його в комплексній післяопераційній терапії флегмон щелепно-лицевої локалізації.

Вищевикладене стало підставою для проведення даного дослідження, визначило його характер, мету і основні завдання.

У **розділі 2** («Об'єкти, матеріали та методи дослідження») надана загальна характеристика пацієнтів, кількість яких є достатньою. Детально і зрозуміло описані використані лабораторні та клінічні методи дослідження.

Представлено дані щодо обстеження і лікування 90 пацієнтів з одонтогенними флегмонами щелепно-лицевої локалізації. Усіх пацієнтів було розподілено на 3 клінічні групи по 30 осіб у кожній. Кожна клінічна група, в свою чергу, розподілялася на 2 підгрупи, згідно з циркадними ритмами пацієнтів. В *першу групу* увійшли пацієнти, яким, крім стандартної терапії, було призначено внутрішньовенні ін'єкції препарату кріоконсервованої плаценти; у *другу групу* – пацієнти, яким, крім стандартної терапії, було призначено внутрішньовенне введення екстракту кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим введенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь»; в *третю групу*, що контрольна, були включені пацієнти, яким надавали медичну допомогу зі стандартним протоколом.

Для оцінки динаміки клінічних показників загального й місцевого стану пацієнтів, автором використано стандартизаційну таблицю власної розробки із системою балів від «0» до «5».

В дослідженні було використано препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти», що містить фактори росту (VEGF, FGF, TGF тощо) та інші біологічно активні речовини в стадії раннього онтогенезу зі здатністю виробляти в організмі людини біологічні речовини протягом тривалого часу.

Цитологічну оцінку стану рани проводили в клінічних матеріалах отримували за методом "поверхневої біопсії". Матеріал для дослідження брали

за допомогою легкого зіскрібка поверхневого шару рани шпателем на 1-шу, 3-тю, 5-ту і 7-му добу післяопераційного періоду.

Для визначення експресії генів циркадного годинника. Рівень експресії мРНК генів *Bmal1*, *Clock*, *Per1* і *Cry1* у зразках букального епітелію визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі “реального часу” (Real-time PCR) автор дав вибрав молекулярно-біологічний метод дослідження цитологічних зразків букального епітелію.

Біохімічний метод дослідження був використований для аналізу стану маркерів перекисного окислення ліпідів: активність ферментів супероксиддисмутази і каталази еритроцитів, які характеризують рівень антиоксидантного захисту, уміст малонового діальдегіду в сироватці крові (кінцевого продукту ПОЛ) і показник гострої фази запалення – С реактивний білок. Для цього автор брав сироватку крові в пацієнтів зранку натщесерце на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му добу після госпіталізації до щелепно-лицевого стаціонару. проведений

Автор використав методи статистичного аналізу отриманих результатів, що відповідають сучасним принципам доказової медицини. Для статистичної обробки отриманих даних результатів власних досліджень використовували непараметричні та параметричні методи.

Розбіжності в рівнях експресії генів у часі та групах хронотипів, а також у часі залежно від взаємодії хронотипів було протестовано з використанням повторних вимірювань ANOVA з поправкою Бонфероні.

За допомогою критерію χ^2 перевіряли розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга.

У розділі 3 («Рівень експресії матричної Рнк генів периферичних молекулярних годинників *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1*») в результаті проведених молекулярно-біологічних досліджень була виявлена автором різниця рівня експресії мРНК гена *Clock* (у 18,75 %), *Bmal1* (у 18,75 %), *Per1* (у 37,5 %), *Cry1* (у 6,25 %).

При аналізі результатів дослідження експресії мРНК генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Per1* і *Cry1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицевої ділянки автором виявлено підвищення рівня експресії мРНК гена *Cry1* у 2,49 рази вранці в порівнянні з його вечірніми показниками експресії мРНК. Ранкова експресія мРНК гена *Per1* уранці відрізнялася від вечірньої всього в 1,23 рази. Отже, при зіставленні ранкової та вечірньої експресії мРНК серед генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника виявлено достовірне підвищення

рівня експресії мРНК гена *Cry1* зранку ($p = 0,00663$), а експресія мРНК гена *Per1* зранку й увечері не мала статистично значущих змін ($p=0,27753$).

Дослідження рівнів експресії мРНК генів позитивної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Clock* і *Bmal1* у пацієнтів із флегмонами щелепно-лицьової ділянки показало, що експресія мРНК гена *Clock* уранці та увечері достовірно не відрізнялась ($p=0,12084$), а вечірня експресія мРНК гена *Bmal1* мала достовірні розбіжності з ранковою ($p=0,01129$).

У хворих із флегмонами щелепно-лицьової ділянки з ранковим хронотипом спостерігалось достовірне підвищення рівнів ранкової експресії мРНК генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Per1* і *Cry1* ($p=0,00934$ і $p=0,01252$, відповідно), а серед генів позитивної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника *Clock* і *Bmal1* – було достовірне підвищення вечірньої експресії мРНК гена *Bmal1* ($p=0,03665$). У пацієнтів із вечірнім хронотипом достовірно підвищена експресія мРНК гена *Per1* увечері ($p=0,04640$), що може бути предиктором розвитку в пацієнтів із вечірнім хронотипом десинхронозу центральної та периферичної ланок молекулярного годинника.

У розділі 4 (Динаміка клінічних показників залежно від методів консервативного лікування у хворих із флегмонами щелепно-лицьової локалізації) приведені результати вивчення динаміки клініко-цитологічних показників гнійної рани для якісної оцінки репаративних процесів і підтвердження доцільності й ефективності застосування екстракту кріоконсервованої плаценти і його комбінації з місцевим уведенням із додаванням її в мазь «Левомеколь». Для клінічної характеристики перебігу процесу загоєння гнійної рани було використано запропоновані автором стандартизаційні таблиці кількісних значень показників, які визначали «динаміку загального стану», «динаміку локальних змін» у пацієнтів, «динаміку змін у гнійній рані» і «порушення функції жування».

Було встановлено, що у пацієнтів яким, крім стандартної терапії, було призначено внутрішньовенне введення екстракту кріоконсервованої плаценти в поєднанні з місцевим уведенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» (2-а група) клінічні прояви патологічного процесу в жировій клітковині міжм'язових просторів щелепно-лицьової ділянки були менш виражені ніж у пацієнтів, яким, було призначено тільки внутрішньовенні ін'єкції препарату кріоконсервованої плаценти (1-а група). В тому числі спостерігалась суттєве зменшення показника «температура» на 5-ту добу післяопераційного періоду в середньому на $1,56 \pm 0,21$ бали, показника «пульс», особливо в пацієнтів із ранковим хронотипом, прооперованих у першій

половині доби, із чіткою нормалізацією цього показника на 7-му добу. Було визначено в пацієнтів з обома видами хронотипів незалежно від часу проведення оперативного втручання зниження показника «біль» на 3 добу в 67,8% випадків, а на 5-ту добу – у 83,7% випадків. Достовірне зменшення показника «порушення функції жування» на 5-ту добу зафіксоване у 82,9 % випадків, а показника «порушення функції ковтання» – у 81,9% випадків.

Ефективність пропонованого метода комплексного лікування флегмон дисертантом в динаміці локальних змін, проявлялась достовірним зниженням показників «наявність гнійного ексудату», «наявність грануляційної тканини», «епітелізація рани» із різницею $0,05 \pm 0,02$, $0,06 \pm 0,02$ і $0,02 \pm 0,01$ балів відповідно до аналогічних показників у першій клінічній групі.

Оцінюючи динаміку загального стану хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації, автор помітив зростання показника «біль» на першу добу в пацієнтів із контрольної групи із вечірнім хронотипом, який збільшився в середньому на 0,01 в 1-ї групи і $0,05 \pm 0,02$ в 2-ї групи пацієнтів. Аналогічна зміна спостерігається в показника «порушення функції ковтання» у підгрупі пацієнтів із вечірнім хронотипом, де показник у середньому зростає на $0,03 \pm 0,01$ бали.

Узагальнюючи результати наведені дисертантом а розділі 4 можна стверджувати, що клінічні дослідження довели доцільність застосування авторської методики лікування, особливо в 2-й клінічній групі при поєднаному застосуванні внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти та її місцевому введенні, що було доведено подальшими біохімічними дослідженнями.

У розділі 5 (Цитологічна характеристика регенеративних процесів у рані в залежності від часу оперативного втручання (ранок – вечір) та хронотипу пацієнтів (ранковий та вечірній хронотип). Установлено, що час проведення оперативного втручання залежно від хронотипу пацієнта впливає на перебіг післяопераційного періоду й процесу загоєння рани. Проведення операції відповідно до максимальної активності пацієнта скорочує терміни реалізації репаративного процесу в рані. Відбувається прискорення гемостазу і швидше відновлюється мікроциркуляція і, відповідно, оксигенація ушкоджених тканин. Кількість незмінених і змінених еритроцитів є вірогідно меншою в поверхневих біоптатах ран пацієнтів, які були прооперовані з урахуванням хронотипу в найбільш активний для них час. У них динаміка змін кількості нейтрофільних гранулоцитів свідчить про більш ранній перехід запальної стадії ранового процесу в регенераторну. Отримані цитологічні дані свідчать про реалізацію репаративного процесу на 2 доби раніше.

У розділ 6 (Динаміка біохімічних показників у різні терміни післяопераційного періоду при застосуванні класичної та авторської методик лікування флегмон щелепно-лицевої локалізації).

За результатами аналізу отриманих даних можна стверджувати, що найбільш суттєвих змін маркери перекисного окислення ліпідів у пацієнтів із поверхневими флегмонами щелепно-лицевої локалізації зазнавали в обох дослідних групах за використання на тлі лікування згідно зі стандартними протоколами внутрішньовенних ін'єкцій препарату кріоконсервованої плаценти без і в комбінації з місцевим введенням кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на відміну від контрольної групи. Достовірні зміни досліджуваних показників у контролі виявлено лише в більш пізні терміни лікування пацієнтів із цими захворюваннями.

Також виявлена залежність маркерів перекисного окислення ліпідів від відповідності часу розтину поверхневих флегмон щелепно-лицевої локалізації циркадним ритмам пацієнтів, що виразніше спостерігали в обох дослідних групах. Установлено, що активність ферментів супероксиддисмутази і каталази еритроцитів характеризувалася більш значними змінами, аніж уміст малонового діальдегіду в сироватці крові.

Аналізуючи результати досліджень, у всіх групах спостереження визначене достовірне зростання у вмісті С-реактивного білка сироватки крові на момент госпіталізації хворих з поверхневим одонтогенні флегмони щелепно-лицевої локалізації до хірургічного та медикаментозного лікування. В усіх групах протягом терапії спостерігалася тенденція до зниження рівня цього показника. Для пацієнтів ранкового хронотипу оперованих вранці – на 26,2 %, у пацієнтів вечірнього хронотипу, оперованих ввечір – на 22,3 % відповідно. Найбільш виражені зміни спостерігалися в першому та другому дослідних груп, за умов внутрішньовенного введення кріоекстракту плаценти та її поєднання з місцевим введенням кріоконсервованої плаценти в мазі левоміцетину на основі стандартні протоколи лікування цих захворювань.

Слід зазначити, що динаміка змін показників реактивного сироваткового білка на відповідність часу операції та зв'язки циркадних ритмів пацієнтів дослідних груп, що було характерно для більш пізнього лікування хворих із флегмонами щелепно-лицевої локалізації та не спостерігалася на початку лікування, тоді як подібних змін не спостерігалася при аналізі даних контрольної групи пацієнтів.

В усіх групах протягом проведеної терапії мала місце тенденція до зниження рівня даного показника. Найбільш виразні зміни автор спостерігав у 1-й і 2-й дослідних групах за умов внутрішньовенного введення препарату кріоконсервованої плаценти і його комбінації з місцевим введенням

кріоконсервованої плаценти в складі мазі «Левомеколь» на основі стандартних протоколів лікування цих захворювань.

Аналіз і узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації логічно виходять зі змісту роботи, обґрунтовані, сформульовані чітко, містять нові науково-практичні положення в питанні профілактики запальних ускладнень в лунці зуба після видалення у пацієнтів з цукровим діабетом. Проведено критичний аналіз та порівняння отриманих результатів з даними літератури. Результати дослідження відповідають завданням дослідження та його змісту, повністю віддзеркалюють суть зробленої роботи. Практичними рекомендаціями доцільно користуватися при лікуванні стоматологічних пацієнтів хворих на цукровий діабет. Висновки є логічним завершенням даної роботи, відповідають поставленій меті дослідження, базуються на аналізі отриманих результатів. Принципових зауважень до дисертації не має – автором проведена велика багатопланова робота.

Перелік літератури має містити 212 джерел інформації, із них кирилицею – 40, латиницею – 172 джерела. Складений він відповідно до вимог оформлення списку літературних джерел. Усі цифрові дані, що наведені в дисертаційній роботі, об'єктивно і статистично оброблені.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційної 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. 14.03.2023 р.), 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.).

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 освіти 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.).

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

1. Хочеться визначити недостатність в огляді літератури матеріалу про використання кріоконсервованої плаценті при лікуванні запальних захворювань, у тому числі гнійних. Більший об'єм інформації останніх років в даному напрямку відобразило б дефіцит досліджень у сфері лікування флегмон щелепно-лицевої локалізації, наголосивши на актуальності вибраної теми.

2. Зауваження до Розділу 2. Можна запропонувати більш розгорнутий виклад особливостей статистичного аналізу та визначити використання етапів якісний метод статистичного аналізу в розділі 4.

3. Було б доречним навести дані про зміни місцевих та загальних показників якості перебігу запального процесу, в даному сучасному, флегмони після оперативного втручання без урахування часу хірургічного лікування залежно від хронотипу пацієнтів

4. На мій погляд, оформлення результатів дослідження наприкінці розділів у вигляді окремих «висновків» чи «резюме» полегшило би сприйняття інформації, що наведено в дисертації.

5. Серед джерел літератури зустрічаються публікації, що перевищують п'ятирічну межу давності. Однак їх число прийнятна і не більш 30 % всього переліка, в основному складається з матеріалу що містять фундаментальні дослідження, та зберегли свою актуальність.

6. В тексті дисертації є окремі незначні невдалі словосполучення та стилістичні помилки, є деякі повторення в тексті, які не впливають на загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукової вагомості та практичної значущості даного дисертаційного дослідження.

Принципових зауважень до дисертації немає. В тексті дисертації є окремі невдалі словосполучення та стилістичні помилки, які не впливають на

загальне позитивне сприйняття роботи і не знижують наукової вагомості та практичної значущості даного дисертаційного дослідження

Під час розгляду дисертаційного дослідження виникли наступні питання для дискусії:

1. З яких причин в дослідженні, результати котрого приведені в розділі 6 розглянути лише пацієнти саме з поверхневими флегмонами щелепно-лицевої локалізації?

2. Чому для комплексної терапії Вами використаний мазь «Левомесколь», а не інші?

3. В чому полягає мета дослідження ранкових та вечірніх показників циркадних генів Вашої дисертаційної роботи?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. За результатами перевірки дисертаційної роботи та наукових публікацій програмою «StrikePlagiarism.com» встановлено, що текст є оригінальним, не виявлено плагіату, само плагіату, фабрикування, фальсифікування даних чи будь яких інших порушень принципів академічної доброчесності.

Наявні співпадіння відповідають власним публікаціям, загальнонавчаними термінам і фразам, всі цитовані фрази містять посилання на відповідні першоджерела.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Віталія Личмана на тему «Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації», що представлена на здобуття ступеня доктор філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія, є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому вирішено важливе наукове завдання сучасної хірургічної стоматології – підвищення ефективності комплексного лікування флегмон щелепно-лицевої локалізації.

Дослідження виконано на належному теоретичному рівні, має значну наукову і практичну цінність, створює умови для подальшого поглибленого вивчення механізмів впливу кріоконсервованої плаценти на процеси репаративної регенерації гнійної рани.

Кожна із складових частин роботи реалізує певну чітко окреслену задачу у контексті загального досліджуваного поля із залученням актуальної наукової думки, демонструє аргументоване осмислення сутності досліджуваних явищ. Тексту рукопису притаманні чіткість структурування, цілісність, послідовність і логічність викладу матеріалу.

За своєю актуальністю, обсягом проведеного дослідження, новизною отриманих результатів, обґрунтованістю та достовірністю висновків і практичним значенням дисертаційне дослідження Личмана Віталія на тему «Застосування кріоконсервованої плаценти в

комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації», 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, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук,
професор кафедри стоматології
післядипломної освіти
навчально-наукового інституту
післядипломної освіти
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету МОЗ України



Сурен Варжапетян



Підпис: _____
ПІДТВЕРДЖУЮ
відділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
» 06 2023 р. Підпис _____

Солодушенко В.Б.