

ВІДГУК

на дисертаційну роботу

Торопова Олександра Анатолійовича

"Застосування кріоконсервованої плаценти на етапах профілактики утворення патологічних рубців шкіри в ділянках обличчя та шиї",

подану в одноразову спеціалізовану вчену раду, створену наказом ректора № 175 від 11.05.2023 р. у Полтавському державному медичному університеті

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

Профілактика виникнення патологічних рубців шкіри при проведенні оперативних утручань в щелепо-лицевій ділянці не втрачає своєї актуальності впродовж тривалого часу. Про це свідчать численні публікації в науковій літературі, в яких автори рекомендують проводити її як і в до- так і в післяопераційний період. Окремо можна виділити авторів, які рекомендують інтраопераційну профілактику виникнення рубців, але вона також не може повністю вирішити проблему. Очевидно, що найкращих результатів можна досягнути при застосуванні засобів профілактики утворення надмірного розвитку рубцевої тканини як в інтра- так і постопераційному періоді, враховуючи фундаментальні основи життєдіяльності організму. Дослідження останніх років свідчать про вплив на його життєдіяльність природніх годинників і циркадних ритмів, які істотно впливають на перебіг будь якого процесу в ньому. Можна допустити, що синтез колагену, як основного структурного складника рубцевої тканини, також до певної міри детермінується ними.

Тому обраний напрям дослідження профілактики утворення патологічних рубців, який залежить від циркадного ритму людини, генетичних її особливостей та розпрацювання алгоритму їх профілактики слід вважати актуальним.

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, із яких 4 статті у фахових наукових виданнях України, 1 стаття в журналі, що індексується базою даних Scopus, 2 статті в журналі наукометричної бази Web of Science та 1 стаття у закордонному періодичному науковому виданні, 8 – у матеріалах науково-практичних конференцій і 2 технології в галузі охорони здоров'я.

Дисертаційна робота є фрагментом 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:

- автором створено молекулярно-біологічну, клінічну і біохімічну доказові бази ефективності застосування власної методики профілактики утворення патологічних рубців шкіри голови та шиї після планових оперативних утручань;
- встановлено, що профілактика рубців у осіб з різним хронотипом має свої особливості;
- розширено наукові дані щодо динаміки біохімічних показників у гомогенатах післяопераційних рубців при застосуванні стандартної та авторської методик їх профілактики;

- отримано наукові дані щодо вивчення рівня експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника, залежно від хронотипу пацієнта;
- досліджено динаміку клінічних параметрів загоєння операційної рани і формування післяопераційного рубця при застосуванні авторської методики профілактики в 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 досягнення поставленої мети.

Дисертантом використано достатню кількість літературних джерел (215, із них кирилицею – 38, латиницею – 177), що дозволило провести реферування, детальний аналіз опрацьованих даних і визначити всі недосліджені та суперечливі питання.

Ретельно підібрані клінічні групи пацієнтів. Під час даного дослідження, було проведено хірургічне лікування та спостереження за 60 особами, госпіталізованих на планові оперативні втручання з приводу видалення доброякісних новоутворень чи інших місцево-пластичних операцій. 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 р.).

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, повної статистичної обробки отриманих даних.

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

Автором застосовано молекулярно-біологічні, клінічні, біохімічні методи дослідження, варіаційно-статистичні проведені із використанням комп'ютерних програм «Microsoft Excel», «Statistica».

6. Теоретичне і практичне значення наукового дослідження

Автором, на основі генетичних, клінічних та біохімічних досліджень створено доказову базу ефективності застосування власної методики профілактики утворення патологічних рубців голови та шиї після оперативних утручань. Встановлено залежність утворення патологічних рубців у осіб з різним хронотипом, а також особливості профілактики їх утворення. Розширено наукові дані щодо динаміки біохімічних показників у гомогенатах післяопераційних рубців при застосуванні стандартної та авторської методик їх профілактики. Доведено залежність рівня експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника від хронотипу пацієнта. Досліджено динаміку клінічних параметрів загоєння післяопераційної рани і формування рубця при застосуванні авторської методики.

Удосконалено стандартизаційну таблицю клінічної оцінки рубцевозмінених тканин. Упроваджено в практичну охорону здоров'я авторську методику профілактики утворення патологічних рубців голови та шиї після планових оперативних утручань, яка дозволяє скоротити кількість ліжко-днів у стаціонарі в середньому на 1,45 доби і створює оптимальні умови для формування нормотрофічних рубців у пізній післяопераційний період, що підтверджується реєстраційною карткою технології ДРН 0621U000090, № НДДКР 0120U101151, УДК: 616-089; 617.5, 616.5-003.92-085-089; дата реєстрації 11.11.2021

Отримані результати дослідження впроваджені у навчальний процес, наукову роботу і клінічну практику кафедр хірургічної стоматології та

щелепно-лищевої хірургії Полтавського державного медичного університету (затв. 09.03.2023 р.), кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лищевої 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-лищевої 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, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 215 джерел, із них кирилицею – 38, латиницею – 177 джерел викладена на 186 сторінках машинописного тексту з них 134 сторінки основного тексту, а також 5 додатків. Дисертація ілюстрована 19 таблицями і 13 рисунками.

У вступі досить чітко 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» У першому підрозділі автор надає ретроспективні та сучасні дані про різновидності ран та їх загоєння в нормі і при патології, характеризує різні види рубців, теорії їх виникнення. Серед них

теорію надмірного розтягнення рани в післяопераційному періоді, а також ендокринологічні, метаболічні циркулярні і харчові. У другому підрозділі надано дані щодо інтраопераційної профілактики утворення рубців. Висвітлена роль техніки хірургічного втручання, застосування 5-FU і тріамцинолону, стовбурових клітин, гелю з гіпохлоритною кислотою, PRF-мембрани. У третьому підрозділі гарно висвітлено велику кількість методів післяопераційної профілактики. Серед них: висічення рубців, застосування силіконових гелів, вплив на гормональний фон, застосування ботулотоксину, формування розрізів відповідно до розміщення сил натягу шкіри в післяопераційному періоді, застосування мітоміцину С, 5% крему іміквімоду, блеоміцину, інтерферону, світлодіодних ламп червоного світла, рубцевого масажу, мікронідлінгу, лазеротерапії. У четвертому оглянуто літературні джерела про вплив хронотипу людини на загоєння рани і на репаративні функції організму в цілому, п'ятий досвід застосування кріоекстракту плаценти в практичній медицині.

Об'єм опрацьованої літератури свідчить про досить обізнаність та компетентність дисертанта в даній проблемі.

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. Особливо цінними є молекулярно-біологічні методи де проводилось дослідження рівень експресії мРНК генів *Bmal1*, *Clock*, *Per1* і *Cry1* у біозразках шкіри й гіподерми, які визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі “реального часу” (Real-time PCR).

У третьому розділі автором вивчено рівень експресії генів матричної РНК, які належать як до позитивної (*Clock*, *Bmal1*), так і до негативної (*Per1*, *Cry1*) ланки регуляції периферичного молекулярного годинника у пацієнтів із операційними утручаннями в ділянках голови та шиї в залежності від хронотипу. На основі статистичних досліджень встановлено достовірну різницю для співвідношень *Clock/Per1*, *Bmal1/Per1* і *Bmal1/Cry1* ($p = 0,034780$, $p = 0,001887$, $p = 0,038253$). Такі результати свідчать про переважання балансу в бік позитивної ланки регуляції годинникових генів у пацієнтів із вечірнім

хронотипом і в бік негативної у пацієнтів із ранковим хронотипом. Також не було виявлено вірогідних розбіжностей при розрахунку співвідношення Clock/Cry1 ($p = 0,611310$).

У четвертому розділі дисертантом надано клінічну характеристику стану післяопераційного рубця в різний період після операції при застосуванні своєї та класичної методик. Послідовно описується стан рубця у пацієнтів з ранковим хронотипом на 90,180 і 360 добу після оперативного втручання, порівнюючи його з інтактною шкірою, при застосуванні ін'єкційного введення кріоекстракту плаценти на інтраопераційному етапі. Встановлено прогресивне покращення стану рубця і на 360 добу за такими параметрами як васкуляризація, пігментація, свербіж і больові відчуття він не відрізнявся від інтактної шкіри. Середній бал оцінки стану рубця дорівнював 1. Аналогічне дослідження проведено і для пацієнтів з вечірнім хронотипом, однак до 360 доби рубець не відрізнявся від інтактної шкіри лише за одним параметром – відсутністю больових відчуттів, тому середній оцінки стану рубця становив 2,4. Аналогічні дослідження проведено при застосуванні методики інтраопераційного введення кріоекстракту плаценти в комбінації з електрофорезом. У осіб з ранковим хронотипом на 360 добу рубець не відрізнявся від інтактної шкіри за такими параметрами як васкуляризація, пігментація, свербіж і больові відчуття, однак і середній бал оцінки його стану становив 0,5. У осіб з вечірнім хронотипом на 360 добу рубець не відрізнявся від інтактної шкіри лише за двома параметрами – відсутністю пігментації і больових відчуттів і середній бал оцінки його стану 1,6. При застосуванні стандартної методики проведення оперативного втручання на 360 добу не було встановлено, що утворений післяопераційний рубець відповідає інтактній шкірі по жодному із параметрів та свідчить про необхідність застосування методів профілактики утворення патологічних рубців в тому числі і запропонованої автором.

У п'ятому розділі представлені дані дослідження вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів у гомогенаті тканин рубця. Встановлено достовірне зниження активності СОД за умов авторської методики

застосування кріоекстракту плаценти при порівнянні із стандартним лікуванням у пацієнтів ранкового хронотипу впродовж усього терміну спостереження. Менш виражені зміни були у осіб вечірнього хронотипу. Також встановлені особливості динаміки каталази. Рівень її зменшувався достовірно на 90-й і 180-й день, без суттєвих відмінностей між пацієнтами у які належать до різних хронотипів, а на 360-ту добу спостереження не встановлено достовірної різниці цього показника.

Встановлено зниження рівня в гомогенаті рубця маркера перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду у пацієнтів, яким проводили ін'єкційне введення кріоекстракту плаценти в комбінації з електрофорезом цього препарату на тлі стандартного протоколу лікування, більш виражене у пацієнтів із ранковим хронотипом. Також у них зменшувалась і активність еластази на тлі зменшення рівня оксипроліну.

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. Слід зауважити, що розділ написаний дуже ґрунтовно.

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 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 Дніпровського державного медичного університету (затв. 12.12.2022 р.), у центрі стоматологічної імплантації «Клініка Чертова», 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.).

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. Доцільно в дисертацію ввести ілюстративний матеріал.

2. У розділі 4 в усіх рисунках відсутні підписи осі ординат.

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

У ході рецензування роботи виник ряд запитань:

1. З якою точністю можна прогнозувати утворення патологічних рубців на основі генетичних досліджень?

2. Чи були у Вас випадки нагноєння післяопераційних ран при застосуванні Вашої методики ?

3. Які види швів і який шовний матеріал Ви використовували?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Торопова Олександра Анатолійовича на тему «Застосування кріоконсервованої плаценти на етапах профілактики утворення патологічних рубців шкіри в ділянках обличчя і шиї» є оригінальним.

11. 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 і шиї», виконана під керівництвом професора закладу вищої освіти кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету доктора медичних наук, професора Давида Аветікова 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 цілком 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 автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри хірургічної стоматології,
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Ярослав НАГІРНИЙ

Особистий підпис

заступник ректора з наукових питань
Тернопільського національного
медичного університету



А. Ступишанова