

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Личмана Віталія Олександровича «Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лищевої локалізації» представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22- Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – стоматологія.

Актуальність роботи

Лікування гострих одонтогенних та неодонтогенних запальних процесів щелепно-лищевої ділянки навіть на сучасному етапі розвитку медицини залишається складною проблемою і яка далека від свого вирішення. Прослідковується чітка тенденція до зростання їх числа, збільшується кількість випадків атипового та важкого перебігу з поширенням процесу на декілька анатомічних ділянок та розвитком ускладнень. Основні труднощі в їх лікуванні можуть проявлятися ще на до госпітального етапі і пов'язані вони з несвоєчасним зверненням за допомогою, діагностичними помилками, необ'єктивною оцінкою тяжкості перебігу захворювання, використанням нераціональної медикаментозної терапії.

Своєрідність перебігу одонтогенної інфекції пов'язана з постійним переміщенням різними шляхами інфекційного агента із структур зуба в кісткову тканину, під окістя, прилеглі м'які тканини. Ці обставини покладено в основу диференційованого підходу до визначення методу лікування, а показання до оперативного втручання, його обсяг, вибір фармакологічних препаратів і фізіотерапевтичних процедур повинно визначатися лише індивідуально на підставі аналітичного узагальнення клінічних даних та результатів додаткових методів обстеження бажано з врахуванням хронотипу пацієнта та рівня експресії матричної РНК.

Останнім часом до складу лікувальних заходів різних захворювань стали вводити екстракт кріоконсервованої плаценти, якому притаманна виражена різноспрямована біологічна активність, тому вивчення його впливу

на перебіг саме одонтогенних та неодонтогенних запальних процесів представляє значний науково-практичний інтерес, що і обумовлює актуальність даного дослідження.

Виконана дисертаційна робота є фрагментами двох комплексних тем науково-дослідних робіт за участі співробітників кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ПДМУ з відповідними тематичними назвами та номерами Державної реєстрації - № 0120U101151 і № 0119U102862.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації.

З метою оцінки клінічної ефективності стосовно реалізації розробленого дисертантом лікувального комплексу було проліковано 90 пацієнтів з флегмонами ЩЛЛ, яких було розподілено на три групи в залежності від обсягу та виду лікувальних заходів.

Для реалізації поставлених завдань проведено досить широкий спектр як сутостоматологічних, так і спеціальних методів дослідження по вивченню окремих складових патогенезу флегмон різної анатомічної локалізації.

Робота виконана на високому методологічному рівні, наочно проілюстрована таблицями, рисунками. Ступінь академічної доброчесності, обґрунтованість та правомірність винесених на розгляд наукових положень, висновків, практичних рекомендацій витікають із результатів досліджень, а їх достовірність підтверджена статистичною обробкою абсолютних величин із залученням новітніх комп'ютерних програм.

Наукова новизна

Отримало подальший розвиток питання стосовно висвітлення особливостей перебігу флегмон ЩЛД у пацієнтів з ранковим і вечірнім хронотипом та вивчено зміни клітинного складу з поверхні рани в динаміці спостереження. Автором доведено, що циркадні ритми в значній мірі впливають на перебіг гнійного процесу, характер епітелізації рани та

різновид формених елементів периферійної крові, які приймають активну участь в репаративній регенерації.

Доповнено відомості щодо ролі матричної РНК серед генів позитивної та негативної ланки регуляції молекулярного годинника у осіб з різним хронотипом. І саме експресія м РНК гену *bmal 1* у вечірній час відрізняється від ранкової, а експресія м РНК генів негативної ланки регуляції значно підвищується у гена *cry 1*. Характерним є те, що при ранковому хронотипі встановлено достовірне підвищення, як ранкової експресії м РНК генів *per 1* та *cry 1*, так і вечірньої експресії гену *bmal 1*.

Вперше доведено, що в групі пацієнтів де стандартне лікування доповнювалось внутрішньовенним веденням кріоекстракту плаценти відбувалося більш відчутне зменшення активності показника вільно радикального окислення ліпідів і підвищення рівня факторів антиоксидантного захисту, які варіювали в залежності від їх хронотипу. Свою діагностичну значимість засвідчує і рівень С- реактивного білка, який особливо реагував на 5 та 7 добу після оперативного втручання.

Доведено, що серед показників, які характеризують загальний стан пацієнта найбільш відчутні зміни прослідковувалися саме в 2 групі, де додатково застосовували внутрішньовенне введення екстракту кріоконсервованої плаценти і місцево мазь «Левомеколь» в поєднанні з її екстрактом. Особливо інформативними були показники больового відчуття та ступінь відкривання рота і їх позитивна динаміка прослідковувалася у 87,2% хворих з ранковим хронотипом і у 74,7% при вечірньому хронотипі.

Практичне значення

Широке впровадження в клінічну практику запропонованої стандартизованої модифікованої таблиці, яка висвітлює бальну оцінку загальних та місцевих змін клінічних проявів флегмон дозволить зважено та об'єктивно визначатися з характером їх перебігу і навіть надаватиме змогу спрогнозувати вірогідність виникнення ускладнень.

Застосування динамічного вивчення клітинного складу роньової поверхні, визначення показників вільно радикального окислення ліпідів і факторів антиоксидантного захисту, рівнів С-реактивного білка та експресії мРНК генів периферичних молекулярних годинників в залежності від хронотипу дозволяє не тільки об'єктивно відслідковувати ефективність лікувальних заходів, але надає можливість визначитися з оптимальним варіантом добового ритму для проведення оперативного втручання.

Оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках принтерного тексту і побудована по традиційному плану, наочно проілюстрована таблицями, рисунками, є анотація. Бібліографія вміщує 212 джерел.

У **«Вступі»** чітко визначено актуальність вибраного напрямку наукової роботи, сформульовані мета і завдання, представлено відомості про наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження, публікації, структуру та обсяг дисертації.

«Огляд літератури» складається із 4 підрозділів, в яких викладено питання, що стосується етіології, патогенезу та особливостей клінічного перебігу запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. Значна увага приділена ролі мікробного агента, характеру реакції організму на пошкоджуючий чинник як на загальному, так і місцевому рівні. Розглянуто шляхи поширення ексудату та вказано на зміни, які відбуваються в тканинах розташованих навколо гнійного осередку і в організмі пацієнта загалом.

Приділена увага «причинному зубу» і акцентована увага на тому, що його видалення повинно вирішуватися індивідуально в кожному конкретному випадку, як і визначення місця для проведення розтину флегмони та обсягу самого оперативного втручання. Досить детально висвітлено питання щодо високої антибіотикорезистентності мікроорганізмів, які вегетують в гнійному осередку, а також вказано на

важливість проведення раціонального, комплексного, симптоматичного та патогенетичного лікування.

Особливий інтерес представляє підрозділ 1.3 в якому наведено інформацію стосовно коливання інтенсивності біологічних процесів відповідно до циркардності ритму в часовому добовому аспекті. Наводяться численні внутрішні і зовнішні чинники, які можуть впливати на їх регуляторну функцію.

Вказується на те, що на молекулярному рівні циркадні ритми кодуються петлею авторегуляції, визначена роль активації транскрипції та експресії репресорів, відмічена їх роль в регуляції метаболічних процесів і функціональної активності органів та систем. В заключенні дисертант вказує на важливість врахування циркадних ритмів на процеси репаративної регенерації в рані.

Значна увага приділена вивченню впливу кріоекстракту плаценти на перебіг патологічних процесів. Акцентується увага на його високій біологічній активності різної спрямованості дії і ширині спектру його застосування при різних нозологічних формах захворювань. Як експериментальні, так і клінічні дослідження вказують також на виражений позитивний вплив його на процеси репаративної регенерації пошкоджених тканин, на чому і наголошує аспірант в заключному резюме до підрозділу.

В розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» представлено дизайн дослідження і вказано на те що воно було виконане у відповідності до положень, які регламентують основи етичності при проведенні наукових досліджень. Дана загально-клінічна характеристика пацієнтів, які в залежності від циркардності ритмів, обсягу і виду лікувальних заходів було розділено на 3 групи. Наведено розроблені стандартизовані таблиці для визначення динамічних змін клінічних показників на загальному та місцевому рівнях. Дана всебічна характеристика біологічної активності екстракта кріоконсервованої плаценти, описані методики цитологічного дослідження клітинного складу зішкребів з раньової поверхні. Особлива

увага приділена молекулярно-біологічному вивченню букального епітелія та біохімічним методам дослідження гомогенату рубцевозміненої шкіри.

Представлено і методи статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3 «Рівень експресії матричної РНК генів периферичних молекулярних годинників Clock, Bmal1, Perl, Cry1 та цитологічна характеристика регенеративних процесів у рані у хворих із флегмонами щелепно-лицевої ділянки в залежності від хронотипу» складається із двох підрозділів в яких наведені дані стосовно рівня експресії мРНК генів clock, bmal 1, perl 1, cry 1 в букальному епітелії у пацієнтів з флегмонами. Встановлено, що всі вони мали індивідуальні коливання з переважанням ранкової експресії над вечірною чи навпаки. Для кожного із них були притаманні і різні результати в частоті переважання, але у деяких осіб рівні експресії не відрізнялися вранці та ввечері, хочь їх відсоток був замалим і сягав від 6,3% до 18,8%. Встановлені певні відмінності при порівнянні рівнів експресії мРНК генів периферичних молекулярних годинників і в такому випадку їх абсолютні величини були різними, як і показники медіани, нижнього та верхнього квантилів як при позитивній ланці регуляції, так і при негативній.

Враховуючи той факт, що периферичний молекулярний годинник напряду пов'язаний з центральним пейсмейкером, який активується світлом і формує хронотипні переваги людини, було проведено вивчення експресії тих же мРНК генів у пацієнтів з різними хронотипами. Їх абсолютні значення також різнилися, але у осіб з ранковим хронотипом встановлено достовірне підвищення ранкової експресії мРНК генів негативної ланки регуляції периферичного молекулярного годинника perl 1 та cry 1. Проте, серед генів позитивної регуляції прослідковувалося значне підвищення вечірньої експресії мРНК гену bmal 1. Дисертант вказує на те, що у пацієнтів з вечірнім хронотипом значне збільшення експресії мРНК гену perl 1 ввечері може бути предиктором розвитку десинхронозу центральної і периферичної ланок молекулярного годинника.

До розділу 4 «Динаміка змін клінічних показників в залежності від методів консервативного лікування у хворих з флегмонами щелепно-лицевої локалізації» входить три підрозділи зміст яких присвячено висвітленню порівняльної характеристики змін клінічних показників в трьох групах порівняння за умов застосування у них різних методів лікування. Зокрема, в першій групі показник t^0 набував максимальних значень на 1 добу після оперативного втручання і він значно знижувався між 3 та 5 добою. Аналогічні зміни стосувалися частоти пульсу, але найбільш показними були больові відчуття і порушення функції жування.

В динамічному аспекті показник відкривання рота досягав оптимальних значень на 3 добу у 73% випадків, колатеральний набряк і обмеження рухів язика не мали суттєвої різниці, а показник П-2,4, який вказував на кількість залучених у запалення клітковинних просторів нормалізувався на 7 добу у 88% пацієнтів з вечірнім хронічним та у 90% випадків при ранковому хронотипі. Показовою була і динаміка клінічних змін в самій рані, особливо це стосувалося кількості ексудату, показника епітелізації, та виду грануляцій в ній. Вони теж різнилися в залежності від хронотипу. Узагальнивши ці показники дисертант робить висновки, що в групі пацієнтів за умов додаткового залучення до складу лікувальних заходів внутрішньовенних ін'єкцій кріоконсервованої плаценти прослідковується відчутна позитивна динаміка щодо порогу сприйняття больового відчуття і функції жування.

В другій групі спостереження, при поєднанні внутрішньовенного ведення кріоконсервованої плаценти з місцевим застосуванням її у складі мазі «Левомеколь» прослідковується аналогічна картина змін показників, але вони вказують на те, що вплив препарату на загальний стан переважає над місцевим, але біль і функція жування при цьому нормалізуються швидше.

В третій групі пацієнтів, які лікувалися відповідно до стандартного протоколу надання медичної допомоги всі показники змінювалися більш

повільно і тільки на 5 добу спостереження прослідковувалися достовірні відмінності в порівнянні з першою та особливо другою групами.

Розділ 5 «Цитологічна характеристика регенеративних процесів у рані в залежності від часу оперативного втручання (ранок-вечір) та хронотипу пацієнтів (ранковий та вечірній хронотип) аналіз та обговорення результатів» присвячено результатам вивчення клітинного складу цитогам отриманих методом «поверхневої біопсії рани». Характерним є те, що у пацієнтів з ранковим хронотипом, які прооперовані в вечірній час в мазках визначалося переважно скупчення еритроцитів та поодинокі нейтрофіли. Така ж цитологічна картина прослідковувалась у 87% пацієнтів з вечірнім хронотипом, які також були прооперовані в вечірній час. У пацієнтів з вечірнім хронотипом, котрі були прооперовані вранці визначалася більша кількість еритроцитів в поєднанні з нейтрофілами, моноцитами і лімфоцитами. Слід зауважити, що з перебігом часу клітинний склад цитогам змінювався, як в кількісному, так і якісному відношеннях.

У пацієнтів з ранковим і вечірнім хронотипом переважала кокова мікрофлора, але мінімальна контамінація на третю добу була зафіксована саме у пацієнтів з вечірнім хронотипом. Прослідковувалась також відмінність у складі клітинних та структурних елементів які приймають участь у репаративних процесах і вона носила циркадний характер в залежності від строків, виду лікувальних заходів, ступеню диференціації клітинних елементів.

Розділ 6 «Динаміка змін біохімічних показників на різні терміни післяопераційного періоду при застосуванні класичної та авторської методик лікування флегмон щелепно-лицевої локалізації» складається із двох підрозділів. В 1 підрозділі показано, що на час госпіталізації рівень малонового диальдегіду, як продукту ПОЛ був майже однаковим в групах порівняння. Однак вже на 3 і 5 добу в першій групі було відмічено значне зменшення його вмісту, проте у пацієнтів групи порівняння, які були

прооперовані без врахування годин оптимального циркадного рівня відмінностей цього показника не спостерігалось.

В той час було зафіксовано, що рівень СОД на 3 добу у пацієнтів, які отримували кріоконсервовану плаценту вигідно відрізнявся від групи порівняння. Кореляційний аналіз дозволив встановити відмінності в коливанні рівня цього фактора антиоксидантного захисту в залежності від циркадності ритму за рахунок чого він змінювався, інколи, в діаметрально протилежну сторону.

При вивченні активності каталази на першу добу не виявлено суттєвих розбіжностей між групами, проте починаючи з 3 доби її активність значно зростала і за умов співпадання часу оперативного втручання з хронотипом пацієнта вона була вищою на 10,4% відносно осіб з десинхронозом. Автор звертає увагу на те, що її зміни пов'язані як з хронотипом, так і співпаданням часу розтину флегмони та її дрениванням, але незалежно від цього відносна нормалізація активності фермента прослідковується у всіх групах на 7 добу.

Що стосується рівня С-реактивного білка, який несе інформацію про характер гострої фази запалення, та його вміст знижувався пропорціонально зменшенню вираженості запальної реакції однотипно у всіх групах до 7 доби. Але в 2 групі ця динаміка була більш виразнішою, якщо співпадав час проведення оперативного втручання з циркадним рівнем, що вказує на переваги авторської методики супроводу хворих з флегмонами в порівнянні зі стандартним протоколом лікування.

« Аналіз та узагальнення результатів дослідження » підводить підсумок наукових напрацювань наведених в основному змісті роботи. Автор переконливо та аргументовано проводить порівняння результатів даних які підтверджують ефективність запропонованих лікувальних заходів за рахунок додаткового залучення до змісту протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з флегмонами кріоекстракту плаценти, як на загальному, так і місцевому рівні у складі мазі «Левомеколь».

Про це переконливо свідчить перелік інформативних діагностично-прогностичних тестів використаних дисертантом, які дозволяють об'єктивно охарактеризувати клінічні прояви в зоні локалізації гнійника. Маркери, які являються складовими компонентами раньового ексудату, зішкребу з поверхні рани та гомогенату рубцевозаміненої шкіри свідчать про вираженість змін в організмі і характеризують активність реакції його відповіді на наявність запального процесу в межах щелепно-лицевої ділянки.

Проведення співставлення особистих наукових напрацювань в різних клінічних групах та зроблені висновки дозволили констатувати факт наявності ряду переваг проведеного наукового дослідження і засвідчили високу ефективність запропонованого авторського методу комплексного лікування флегмон. Свідченням того являється превалююче покращення клінічного перебігу захворювання, клітинний склад цитограм з раньової поверхні і зміни біохімічних показників в гомогенатах рубців саме у пацієнтів, які оперувалися в різні терміни доби та мали відповідний хронотип.

Висновки і практичні рекомендації витікають із основного змісту дисертації, відповідають отриманим результатам, меті і поставленим завданням. Основні напрацювання висвітлені в 14 наукових роботах; 5 статтях опублікованих у вітчизняних фахових виданнях, і по одній в наукометричних базах Web of Science і Scopus та 5 у збірниках наукових праць. Отримано 2 деклараційних патенти України на корисну модель. Дослідження являються перспективними для подальшого впровадження у відділеннях щелепно-лицевої хірургії, а матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані для написання розділу підручника, видання навчальних посібників, методичних рекомендацій. Крім того, вони досить вагомо оприлюднені на наукових зібраннях, впроваджені в роботу практичних закладів охорони здоров'я та в учбовий процес.

Зауваження

1. Слід представити розширене резюме по завершенню розділу «Огляд літератури», як і короткі резюме до кожного підрозділу.
2. Не завадило б вказати вік пацієнтів, які були залучені до наукової розробки.
3. Необхідно вказати локалізацію запального процесу та охарактеризувати його розповсюдженість на анатомічні ділянки.
4. Необхідно відкорегувати зміст підписів під деякими рисунками, а саме тих, що стосуються клітинного складу цитограм з раньової поверхні.
5. Слід подумати над можливістю упорядкування змісту висновків, вони дуже насичені цифрами і бажано відкорегувати практичні рекомендації.
6. Не завадило б усунути деякі стилістичні та орфографічні погрішності.

Запитання.

1. Чи є протипоказання до застосування кріоекстракту плаценти?
2. В якій пропорції змішували кріоекстракт і мазь «Левомеколь» ?
3. Яка вартість однієї дози кріоекстракту для хворого і скільки коштує весь курс лікування?
4. Чи існують якісь особливості роботи з кріоекстрактом плаценти за клінічних умов?

Висновок

Дисертаційна робота Личмана Віталія Олександровича «Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22- охорона здоров'я за спеціальністю 221 – стоматологія являється самостійно виконаним науковим дослідженням в якому отримані важливі обґрунтовані дані стосовно удосконалення лікувальних заходів у пацієнтів з флегмонами ЩЛД, що дозволило розв'язати важливу задачу хірургічної стоматології по підвищенню

ефективності надання високоспеціалізованої допомоги даній категорії хворих.

Робота виконана на належному методичному рівні, базується на узагальненні достатньої кількості клінічних спостережень з залученням інформативних додаткових та спеціальних методів дослідження, що дозволило автору зробити аргументовані висновки і запропонувати практичні рекомендації.

Основні здобутки відображені в 14 періодичних виданнях, які в повній мірі відповідають основному змісту роботи, отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель. Загальне оприлюднення напрацювань на наукових зібраннях різного рівня, використання результатів дослідження в учбовому процесі на профільних кафедрах ЗВО України, впровадження їх в клінічну практику вказують на необхідність даної наукової роботи.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень та висновків, їх достовірністю, повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, Порядку проведення експерименту з присудження наукового ступеня доктора філософії, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія.

Зав. кафедрою дитячої хірургічної стоматології

Полтавського державного медичного університету ,

д. мед. н., професор

П.І. Ткаченко

