

ВІДГУК

на дисертаційну роботу

Торопова Олександра Анатолійовича

"Застосування кріоконсервованої плаценти на етапах профілактики

утворення патологічних рубців шкіри в ділянках обличчя та шиї",

яка подана у 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 обраної теми дисертації

Дисертаційна робота Олександра Анатолійовича присвячена вивченню механізмів загоєння ран для пошуку нових більш ефективних способів профілактики утворення патологічних шкірних рубців шляхом інтра- і післяопераційного застосування кріоконсервованих клітин плаценти.

Актуальність обраного напрямку дослідження визначається тим, що частка ускладнень загоєння ран з утворенням патологічних рубців складає за даними багатьох провідних науковців від 6% до 37% (А. Bayat, D. A. McGrouther, 2015). Особливо великою проблемою є їх утворення на відкритих ділянках тіла, особливо ділянки голови та шиї. Серед причин утворення виділяють такі, як генетична схильність, недоліки хірургічного втручання, набуті порушення метаболізму, особливо синтезу колагенових структур.

Зрозуміло, що такі стани вимагають розробки нових засобів їх корекції. Одним із перспективних напрямків слід вважати застосування біоактивних матеріалів, які володіли б антиоксидантними, капіляростабілізуючими властивостями, здатними покращувати мікроциркуляцію, підвищують місцевий імунітет. У цьому аспекті необхідно окремо виділити екстракт кріоконсервованої плаценти, що широко використовується за даними багатьох авторів при лікуванні низки хворіб органів і систем організму людини.

Враховуючи вище наведене, вважаю саме вибраний напрямом наукових досліджень автора дисертації є цілком адекватним та наближеним до реальності, а обраний напрямок досліджень актуальним.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами
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). Дисертант є виконавцем фрагмента зазначеної науково-дослідної теми.

3. Новизна дослідження та одержаних наукових результатів

У процесі виконання роботи автором розроблено нову методику профілактики утворення патологічних рубців після планових оперативних втручань, яка полягає у кількарізних місцевих уведеннях різними способами в інтра- та постопераційний період розчину кріоконсервованої плаценти.

Автором у ході роботи виявлено, що застосування запропонованої авторської методики вимагає встановлення хронотипу хворого. Зокрема, встановлено, що у випадках із домінуванням ранкового хронотипу у складі профілактичних дій достатньо застосовувати монотерапію шляхом інтраопераційного введення кріоконсервованої плаценти в рану, а хворим із вечірнім хронотипом показано інтраопераційне введення в поєднанні з електрофорезом.

Достовірно розширено автором наукові знання щодо функціонування системи про- та антиоксидантного захисту в тканинах післяопераційних рубців при застосуванні стандартної та авторської методик профілактики.

Продемонстровано дані щодо вивчення рівня експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника. Доведено переважання балансу в бік позитивної ланки регуляції обох годинників і генів у пацієнтів із вечірнім

хронотипом і в бік негативної ланки регуляції в пацієнтів із ранковим хронотипом.

Результати роботи переконливо засвідчили позитивну динаміку клінічних параметрів загоєння операційної рани і формування післяопераційного рубця при застосуванні авторської методики профілактики в порівнянні з класичною.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Результати проведених досліджень дозволили автору з'ясувати актуальне наукове завдання, яке полягає у підвищенні ефективності інтра- і постопераційної профілактики утворення післяопераційних патологічних рубців шкіри залежно від хронотипу пацієнта шляхом комбінованого застосування екстракту кріоконсервованої плаценти.

5. Практичне значення отриманих результатів

Отримані результати проведених досліджень поглиблюють і розширюють вже існуючі уявлення про механізми формування післяопераційних рубців, зокрема, щодо функціонування про- та антиоксидантних систем балансу, експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника на передопераційному та у післяопераційному періоді.

Удосконалено стандартизовану таблицю клінічної оцінки рубцевозмінених тканин, яка дозволяє оцінити якість формування післяопераційних рубців у різні терміни післяопераційного періоду.

Розроблено, обґрунтовано й упроваджено в практичну охорону здоров'я авторську методику профілактики утворення патологічних рубців голови та шиї після планових оперативних втручань, яка дозволяє скоротити кількість ліжко-днів у стаціонарі і створює оптимальні можливості для формування нормотрофічних рубців у післяопераційному періоді.

Практичні результати роботи впроваджено у лікувальну практику 8-ми відділень щелепно-лицевої хірургії різних обласних лікарень України, а теоретичні положення дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес

на кафедрах хірургічної стоматології також 8-ми медичних закладів вищої освіти нашої держави.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень та висновків, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота оформлена окремим томом і побудована у повній відповідності до сучасних вимог та складається з титульного аркушу, анотації двома мовами, списку публікацій здобувача, змісту, переліку умовних скорочень, містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 3-и розділи власних експериментальних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів, висновки, список використаних джерел і додатки.

Повний обсяг дисертації становить 186 сторінки (основний обсяг - 134 сторінки) комп'ютерного тексту. Список літератури налічує 215 джерел та 5 додатків.

У вступі автором обґрунтовано актуальність обраної теми на підставі вивчення наукових фактів з даної патології, сформульовано мету і завдання, вказано тематику наукової розробки, фрагментом якої є дана дисертаційна робота, визначено наукову новизну отриманих даних, практичне значення, визначає особистий внесок, дані про апробацію та оприлюднення матеріалів роботи.

Розділ "**Огляд літератури**" викладено на 23 сторінках та складається з п'яти підрозділів. У першому автор дає характеристику сучасним даним про механізми репаративної регенерації операційних ран. Другий підрозділ присвячений аналізу літературних даних щодо особливостей профілактики патологічних рубців на інтраопераційному етапі, а третій – у постопераційному періоді. У четвертому підрозділі представлено матеріали, які стосуються питання впливу хронотипу людини на механізми регенерації, в тому числі і на загоєння рани. Останній розділ виділений для аналізу ефективності

застосування кріоекстракту плаценти в лікувальній практиці різних патологій людини.

Проведене узагальнення дозволяє автору констатувати, що незважаючи на численні винаходи та їх впровадження у клінічну практику, не існує єдиного ефективного способу лікування патологічних рубців, а також єдиного профілактичного методу щодо попередження їх утворення..

Таким чином, вдосконалення існуючих та пошук нових методів профілактики утворення патологічних рубців є актуальним, та потребує детального дослідження їх морфологічних та біохімічних особливостей.

Розділ "**Матеріали та методи дослідження**" представлено на 6 сторінках та складається з 6 підрозділів, в яких автор характеризує принципи підбору контингенту хворих та їх розподілу на клінічні групи, висвітлює методики клінічних досліджень, зокрема бальної оцінки формування рубців, та терміни дослідження, а також описано авторську методику профілактики. Наступні підрозділи стосуються методик молекулярно-біологічних досліджень (визначення експресію генів циркадного годинника) та особливостей біохімічних обстежень – визначення вмісту малонового діальдегіду та вільного гідроксипроліну, активності супероксиддисмутази, каталази та еластази. Цей розділ завершується традиційною і обов'язковою характеристикою методик статистичного аналізу.

Все викладене дає уявлення про обсяг проведених досліджень і дозволяє констатувати, що отримані результати базуються на достатній кількості спостережень, добір методів конкретний, методики сучасні і доповнюють одна одну.

Основна частина дисертації викладена в наступних трьох розділах власних досліджень. Зокрема, третій розділ "**Рівень експресії матричної РНК генів периферичного молекулярного годинника *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Cry1* у пацієнтів із операційними втручаннями в ділянках голови та шиї залежно від хронотипу**" викладено на 12 сторінках. Розділ гарно проілюстровано 5

рисунками (це стовпчикові діаграми співвідношення експресії генів) та 4 таблицями, в яких наведено цифрові показники рівня експресії РНК генів шкіри хворих із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї для визначення їх хронотипу. Цифрові дані, як і належить, правильно статистично опрацьовано.

Виявлено достовірну різницю для співвідношень експресії генів позитивної та негативної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника в шкірі хворих із оперативним втручанням у ділянках голови та шиї, що свідчить про переважання балансу в бік позитивної ланки регуляції годинникових генів у пацієнтів із вечірнім хронотипом і в бік негативної ланки регуляції в пацієнтів із ранковим хронотипом.

Розділ 4 "Динаміка клінічних показників стану післяопераційного рубця, що формується, на різних стадіях післяопераційного періоду при застосуванні класичної та авторської методик" викладений на 27 сторінках та складається із шести підрозділі.

У них детально проаналізовано особливості зміни вибраних автором клінічних показників у взаємозалежності від встановленого хронотипу хворого та вибраної методики профілактики у порівнянні із стандартним алгоритмом лікування.

Всі дані належним чином статистично оброблені, ілюстровані 6-ма таблицями та 6-ма рисунками.

Отримані результати дозволяють констатувати, що найкраща динаміка всіх клінічних показників спостерігається в підгрупі 2а, де встановлено достовірні зниження показників П-1, П-2 і П-7 на 90-ту добу в середньому на 58,5%, 67,2%, 71,4% відповідно. Також найменші значення зафіксовано в показників П-3, П-4, П-5 на 90-ту добу – на 59,2%, 63,7%, 72,4% відповідно. У даній клінічній підгрупі середній загальний показник знижується на $0,50 \pm 0,15$ уже на 90-ту добу.

Розділ 5 "Динаміка біохімічних показників гомогенату рубця, що формується, на різних стадіях післяопераційного періоду при застосуванні

класичної та авторської методик" представлено на 17 сторінках та розділено на 3 частини.

У цьому розділі висвітлені дані результатів дослідження показників прооксидантної та антиоксидантної систем у гомогенаті рубця вибраних хворих у встановлені терміни дослідження. Всі дані належним чином статистично оброблені, ілюстровані 5-ма таблицями.

Отримані результати дозволяють констатувати про позитивний вплив на процеси репаративної регенерації запропонованого кріоекстракту плаценти, особливо в поєднанні його ін'єкційного введення з електрофорезом даного препарату. Причому найбільш позитивних результатів досягали в пацієнтів із ранковим хронотипом, в яких час оперативного втручання відповідав циркадному ритму.

Розділ дисертації **"Аналіз та узагальнення результатів дослідження"**, викладено згідно існуючих вимог на 18 сторінка. У цьому розділі у порівняльному аспекті співставленні отримані результати та порівняно їх із літературними даними інших науковців, що дозволяє скласти цілісне враження про проведену роботу та дає глибоке пояснення механізмів досліджуваних процесів. Чітко доведено доцільність застосування запропонованої автором методики як засобу оптимізації загоєння шкірних ран та попередження утворення патологічних рубців.

Можна цілковито погодитись з висновками, вони сформульовані у відповідності до поставлених завдань і базуються на достовірному фактичному матеріалі експериментального дослідження. Всі теоретичні узагальнення і практичні рекомендації сформульовані дисертантом на основі аналізу отриманих даних в розділах власних досліджень.

У списку використаних літературних джерел зазначено 215 наукових праць, що можна вважати цілковито достатнім. Уся література є сучасною із приблизно адекватним співвідношенням поданих кирилицею та латинським шрифтом, викладено за порядком згадування у тексті дисертації.

Робота має належний обсяг додатків і впроваджень.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації в повній мірі висвітлені в наукових працях. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 16 наукових праць, з них 6 статті у фахових наукових виданнях України, 2 – в іноземних періодичних виданнях, 8 публікацій у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій і конгресу, що цілковито відповідає встановленим вимогам.

8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним, а результати перевірки не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

9. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Дисертація оформлені згідно існуючих нормативних рекомендацій. Проте хочу звернути увагу на наступні недоліки, виявленні мною в ході ознайомлення з роботою:

- наявність у тексті певних стилістичних та граматичних помилок – зокрема надмірно часте вживання у змісті дисертації слова «динаміка»;
- на мій погляд, потребує більшої деталізації розділи 1.4 та 1.5 огляду літератури та необхідність провести узагальнення представлених наукових даних;
- пропонував би більш детальніше описати авторську методику профілактики утворення патологічних рубців – зокрема, кількість введення екстракту, місць введення – у сам рубець, чи навколишні тканини;
- було б показово, якби розділ 5 проілюстровати не тільки таблицями, а й лінійними діаграмами для візуального ознайомлення з змінами досліджуваних біохімічних показників у різні терміни спостереження;
- вважаю за доцільне кожний розділ власних досліджень завершувати невеликим підсумком та проміжними висновками;

- також було б добре розширити аналіз отриманих даних біохімічних досліджень як одного із об'єктивних показників ефективності запропонованої у дисертації профілактики у розділі, присвяченому аналізу та узагальненню роботи.

Проте зазначені зауваження не можуть вплинути на наукову цінність роботи.

Поряд з тим, для дискусії, хотілось би почути від автора пояснення на наступні питання:

1. Що Ви розумієте під терміном «патологічний рубець» і які його різновидності досліджувалися?
2. Чи, окрім хронотипу, враховувалися інші особливості, зокрема вікові та гендерні, при формуванні клінічних груп та груп порівняння?
3. Яка методика отримання гомогенату тканин рубця у вибрані Вами терміни дослідження?
4. Чи в процесі спостереження були виявлені якісь побічні дії екстракту кріоконсервованої плаценти і які протипокази до її застосування?

10. Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці. Отримані дисертантом результати дослідження можуть бути корисними в подальших наукових дослідженнях, що стосуються патології утворення шкірних посттравматичних рубців та при пошуку нових патогенетичних засобів корекції функціональних і структурних порушень. Матеріали та результати дисертаційної роботи слід використати в лекційному матеріалі для студентів вищих медичних закладів освіти, інтернів, слухачів курсів тематичного удосконалення.

Застосування зазначених рекомендацій у практиці буде сприяти істотному підвищенню ефективності лікування даної патології.

11. Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота дисертації Торопова Олександра Анатолійовича на тему «Застосування кріоконсервованої плаценти на етапах профілактики утворення патологічних рубців шкіри в ділянках обличчя та шиї», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Аветікова Давида Соломоновича та представлена на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 221 «Стоматологія», є 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:

професор кафедри хірургічної
стоматології Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Роман Огоновський

