

## **ВІДГУК**

доцента закладу вищої освіти кафедри мікробіології, вірусології та імунології Полтавського державного медичного університету, кандидата медичних наук, доцента

**Фаустової Марії Олексіївни,**

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ПДМУ **Личмана Віталія Олександровича** на тему: **«Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації»**, що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія».

### **1. Актуальність обраної теми дисертації.**

Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин складають близько 20% випадків у структурі загальної хірургічної патології та входять до найчастіших захворювань щелепно-лицевої локалізації (ЩЛЛ) з високим (10-40%) рівнем смертності. Не зважаючи на стрімкий розвиток хірургічної стоматології, останню декаду спостерігають збільшення кількості пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин ЩЛЛ поряд зі значущим обтяженням їх перебігу та лікування. У більшій половини хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин ЩЛЛ виникає необхідність у проведенні багатоетапних оперативних втручань та застосуванні потужних комплексів антибіотикотерапії. Складні анатомічні характеристики клітковинних просторів ЩЛЛ, пов'язаних один з одним, обумовлюють розвиток ускладнень, які загрожують життю пацієнта. З цього стає очевидним, що питання якісної діагностики, профілактики та оптимізації лікування гнійно-запальних захворюваннями м'яких тканин ЩЛЛ на сьогодні залишається невирішеним остаточно і, відповідно, актуальним.

Останнім часом у зв'язку з розвитком нових напрямів у кріобіології розширилися можливості клініцистів щодо використання препаратів,

виготовлених із плаценти. Літературні дані вказують, що кріоекстракт плаценти має виражені антиоксидантні властивості, протизапальну та імуномодулюючу дію, приймає участь у захисті і регенерації гепатоцитів, регуляції гормонального балансу і полегшенні загоєння ран. Це дає привід, припускати імовірно успішне використання екстракту кріоконсервованої плаценти у хворих з флегмонами ЩЛЛ, що і заплановано у межах дисертаційної роботи.

Зважаючи на вказане, дисертаційна робота Личмана Віталія Олександровича на тему: «Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації» є своєчасною та актуальною для теоретичної та практичної медицини.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, що забезпечено якісно проведеним за напрямком дисертаційного дослідження патентно-інформаційним пошуком, чітко визначена мета дослідження та завдання, необхідні для її досягнення. Застосовані методи дослідження необхідні і достатні для виконання поставлених задач, а саме цитометричні (метод "поверхневої біопсії" рани з наступним мікрофотографуванням), молекулярно-генетичні (ПЛР у реальному часі), біохімічні (визначення активності каталази, супероксиддисмутази та показників малонового діальдегіду), клінічні методи. Особливого схвалення заслуговує авторська система бальної оцінки динаміки клінічних показників загального та місцевого статусу пацієнтів, яка офіційно зареєстрована як технологія УКРІНТЕІ. Відмічено ретельне виконання статистичної обробки отриманих результатів дослідження у ліцензованих програмах статистичного аналізу. Вищезазначене дозволило автору отримати достовірні результати як щодо конкретних показників в групах дослідження, так і щодо відмінностей за даними показниками між групами дослідження, які були зафіксовані в первинній документації, детально узагальнені та проаналізовані. Висновок комісії з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету свідчить про відповідність проведених досліджень

вітчизняним та міжнародним біоетичним нормам. Основні положення дисертації та висновки, зроблені після ретельного узагальнення та аналізу отриманих результатів, логічні, відповідають завданням дослідження та отриманим результатам.

За результатами досліджень опубліковано 14 наукових праць, серед яких : 5 статей у наукових фахових виданнях МОН України (категорія Б), 1 стаття - в журналі науково-метричної бази Web of Science, 1 стаття – у журналі, що індексується у науко-метричній базі Scopus, 5 тез – в матеріалах конференцій, 2 патенти України на корисну модель. Основні положення роботи викладені та обговорені на 8 науково-практичних конференціях.

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

В результаті досліджень дисертантом встановлено нові наукові дані щодо експресії мРНК генів периферійного молекулярного годинника у пацієнтів з ранковим та вечірнім хронотипами. Встановлено, що показники експресії мРНК генів *clock* та *per1* вранці та ввечері достовірно не відрізняються, а експресія мРНК генів *bmal1* та *cry1* ввечері достовірно відрізнялися від ранкової. Автором встановлено відповідність підвищення рівнів експресії мРНК відповідних генів хронотипам пацієнтів.

Вперше вивчено динаміку якісних змін показників клітинного складу раневого вмісту гнійної рани у пацієнтів з ранковим та вечірнім хронотипами, залежно від часу проведення операцій та перев'язок. Доведено, що перебіг післяопераційного періоду, особливо процеси епітелізації ран залежать від часу проведення оперативного втручання та хронотипу пацієнта. Встановлено, що у пацієнтів прооперованих з врахуванням їх циркадних ритмів кількість еритроцитів в біоптатах ран є достовірно нижчою, порівняно з цим показником хворих, операції яким проводили без урахування хронотипів. Більше того, у цієї

категорії пацієнтів виявлено швидший перехід стадії раневого процесу із запальної в регенераторну на 1,53 доби.

Отримано нові наукові дані щодо динаміки змін біохімічних показників крові при застосуванні стандартного протоколу та запропонованого автором лікуванні пацієнтів з флегмонами щелепно-лицевої локалізації з ранковим та вечірнім хронотипами. Встановлено, що маркери перекисного окислення ліпідів в обох клінічних групах мали кращу динаміку, в порівнянні з контрольною. При чому найкращі результати прослідковували в 2-й клінічній групі, де стандартне лікування вперше доповнювалося внутрішньовенним введенням та топічним застосуванням кріоекстракту плаценти.

Вивчено динаміку клінічних показників перебігу регенеративних процесів у гнійних ранах пацієнтів з флегмонами ЩЛЛ при застосуванні стандартного протоколу та протоколу з доповненням залежно від хронотипу. Встановлено, що серед показників загального стану пацієнтів найбільші зміни відбуваються в 2-й клінічній групі, в середньому з 5 доби лікування. Доведено, що всі досліджувані клінічні показники в гнійній рані у 2-й клінічній групі достовірно зменшуються, особливо на 7 добу спостережень, відносно першої доби після оперативного втручання. Дана динаміка мала місце в 87,2% випадків у пацієнтів з ранковим хронотипом, що прооперовані зранку та у 74,7% випадків у пацієнтів з вечірнім хронотипом, що були прооперовані у вечірній час.

Результати досліджень, проведених дисертантом, повністю викладені в опублікованих наукових працях та обговорені на наукових конференціях у достатньому об'ємі.

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

Дисертантом чітко обґрунтована мета дослідження та визначені основні завдання та методи для їх виконання. Результати отримані на достатній кількості спостережень, основні методи дослідження, які використав автор є

інформативними і відповідають поставленим завданням. Усі результати дослідження піддані належній обробці статистичними методами, ретельному узагальненню та аналізу з використанням посилань на результати вітчизняних та закордонних дослідників і їх аналітичному порівнянні.

Наукові положення базуються на аналізі великого масиву джерел літератури (всього 212), включаючи провідні дослідження з обраної проблематики в рецензованих фахових виданнях. Висновки та рекомендації засновані на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що підтверджує їх достовірність. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми.

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

Поставлене наукове завдання дисертантом вирішено на високому рівні – успішно виконані усі 4 визначених основних завдань дослідження та повністю досягнута поставлена мета дослідження.

Дисертант показав високий науковий і методичний рівень виконання дисертаційного дослідження – визначив тему, мету та завдання роботи, виконав патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, статистично обробив результати дослідження, оформив дисертацію. Основні положення роботи та висновки обговорені з науковим керівником і сформульовані автором самостійно. Всі етапи дослідження виконані автором особисто або за безпосередньої участі, самостійно проведено лікування як за стандартним протоколом, так і запропоноване автором, виконані усі біохімічні, морфологічні та молекулярно-генетичні дослідження на базі сертифікованих лабораторій ПДМУ. Оформлення наукових публікацій, патентів, впроваджень виконано дисертантом особисто. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

#### **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР № 0120U101151 «Внесок компонентів молекулярного годинника в ураження тканин пародонту при його запальних захворюваннях для розробки методів профілактики та лікування», що фінансується МОЗ України та комплексної ініціативної теми «Діагностика, хірургічне та медикаментозне лікування пацієнтів з травмами, дефектами та деформаціями тканин, запальними процесами щелепно-лицевої локалізації» 2019-2023 рр. (№ державної реєстрації 0119U102862), що виконується на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії.

Застосування молекулярно-біологічних досліджень щодо визначення рівня експресії матричної РНК генів периферичних молекулярних годинників у пацієнтів з флегмонами ЩЛЛ в залежності від хронотипу дозволяє за можливістю обрати час для проведення оперативного втручання та оптимізувати консервативне лікування в післяопераційному періоді, що достовірно прискорює репаративні процеси. Аналіз цитогам в різні терміни післяопераційного періоду дозволяє оцінити ефект запропонованого консервативного лікування та за необхідністю проведення його корекції. Розробка та впровадження авторського методу комплексного лікування пацієнтів з флегмонами ЩЛЛ дозволяє покращити функціональний та косметичний ефект після оперативного втручання із зменшенням кількості ліжко-днів в середньому на 1,47 доби та зменшити час непрацездатності даних пацієнтів. Практичне значення результатів дослідження підтверджується 2 патентами України на корисну модель.

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); у ТОВ «Університетська клініка» м.Ужгород (затв. 13.03.2023); у відділенні щелепно-лицевої хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (затв. 14.03.2023); у стоматологічному відділенні медичного центру «Дніпровського державного медичного університету» (затв. 12.12.2022); у центрі стоматологічної імплантації

«Клініка Чертова» Запоріжжя (затв. 13.03.2023); у відділенні щелепно-лицевої хірургії та отоларингології КНП «Міська лікарня екстренної та швидкої медичної допомоги Запорізької міської ради» (затв. 13.03.2023); у підрозділі хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна лікарня клінічна лікарня №1» (затв. 13.03.2023).

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

## **7. Оцінка змісту дисертації, її завершеність 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, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел.

**У вступі** викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета, задачі, об'єкт і предмет дослідження, надана характеристика методів дослідження. Вступ оформлено за загальноприйнятою схемою.

**В огляді літератури** автор детально розглядає етіологічні чинники, патогенез та особливості клінічного перебігу гнійно-запальних процесів щелепно-лищевої локалізації, опираючись на новітній досвід українських та світових науковців та клініцистів. Дисертантом ретельно проаналізовано дані літератури щодо сучасних аспектів комплексного лікування пацієнтів із одонтогенними флегмонами щелепно-лищевої локалізації, якісно пропрацьовані патогенетичні механізми та особливості різних видів лікування, вказані позитивні моменти та недоліки. Крім того, значну увагу приділено впливу циркадних ритмів та кріоекстракту плаценти на перебіг патологічних процесів в організмі, в тому числі репаративні, що є важливим для пацієнтів у післяопераційному періоді. Загалом, літературний огляд написаний добре, доступно, проте з необхідною науковою інформативністю, що свідчить про досить високу обізнаність та компетентність дисертанта в проблемі, яка досліджується

**У розділі «Матеріали і методи дослідження»** представлено дизайн і методи дослідження. Матеріал викладений в доступній для сприйняття формі, не перевантажений детальним описом стандартних, загальновідомих методик.

**У третьому розділі** представлені результати власних досліджень щодо рівня експресії мРНК генів периферичних молекулярних годинників *clock*, *bmal1*, *per1*, *cry1*. Дисертантом визначено відмінності у експресії мРНК генів негативної та позитивної ланок регуляції периферичного молекулярного годинника в різний час доби для осіб з ранковим та вечірнім хронотипами. Всі цифрові дані представлені у табличному вигляді, що полегшує сприйняття результатів.

**Розділ 4** присвячений результатам динаміки змін клінічних показників в залежності від методів консервативного лікування у хворих з флегмонами щелепно-лищевої локалізації. Автором детально проаналізовано зміни клінічних показників у хворих трьох досліджуваних груп залежно від хронотипу та часу проведення хірургічного лікування та перев'язок на 1-шу, 3-тю, 5-ту та 7-му доби спостереження. Отримано результати, достовірність яких підтверджена статистично. Розділ гарно ілюстрований рисунками та таблицями.



**У Розділі 5** описані результати власних цитологічних досліджень регенеративних процесів у рані в залежності від часу оперативного втручання (ранок – вечір) та хронотипу пацієнтів (ранковий та вечірній хронотип). Дисертантом встановлено, що морфологічні ознаки регенерації у післяопераційному періоді настають швидше у пацієнтів, час оперативного втручання яких корелював з хронотипом хворого.

**Розділ 6** містить результати динаміки змін біохімічних показників у різні терміни післяопераційного періоду при застосуванні класичної та авторської методик лікування флегмон щелепно-лицевої локалізації. Доведено, що найбільш суттєвих змін маркери ПОЛ зазнавали в обох клінічних групах в порівнянні з контрольною, але найбільші зміни встановлено у хворих з поєднаним використанням кріоекстракту плаценти внутрішньовенно та топічно. Встановлена залежність маркерів ПОЛ від відповідності часу проведення оперативного втручання циркадному ритму пацієнта, що найбільш виразно спостерігаються в 2-й клінічній групі.

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

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

## **8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

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.**

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, що виникли у ході рецензування:

1. Дисертантом обраний Ванкуверський стиль цитування, проте деякі літературні джерела містять відхилення від правил оформлення (напр. 16, 38, 69).

2. Слово «взвісь» на стор. 56 доцільніше замінити питомим українським словом «завис» чи «суспензія».

3. Абревіатура ЦГ на стор. 57 не містить розшифрування при першому згадуванні і взагалі більше жодного разу не зустрічається у тексті дисертації. На мою думку, краще подати повну назву.

4. Автором використані стандартні методи біохімічних досліджень, тому не потребують детального опису. Проте, варто додати одиниці вимірювання та посилання на методики до списку літератури.

5. Розділ 4 починається словами: «Після проведених цілеспрямованих генетичних досліджень, щодо визначення поліморфізму генів, які впливають на циркадний ритм людини та **біохімічних досліджень...**». Проте біохімічні дослідження описані у розділі, який йде після розділу 4, що порушує послідовність викладу матеріалу.

6. На рисунках у розділі 5 не представлені цифри, які вказані у назвах рисунків і пояснюють елементи, що зображені.

Слід відмітити, що всі зауваження не є принциповими, носять дискусійний характер, не знижують загального позитивного враження від роботи та були виправлені дисертантом у процесі роботи.

### **У ході рецензування роботи виник ряд запитань:**

1. Чи є препарат, що містить екстракт кріоконсервованої плаценти, фармакопейним та внесеним до Державного реєстру лікарських засобів України?

2. Чи зустрічали раніше у літературних джерелах дані щодо залежності СОД та каталази у сироватці хворих залежно від сезонності та циркадних ритмів чи дана закономірність вперше виявлена вами?

3. Чи не може позитивний ефект місцевого застосування мазі «Левомеколь» у поєднанні з ЕККП бути пов'язаний з іншим компонентом, що входить до її складу, наприклад антибіотика?

### **10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертація **Личмана Віталія Олександровича на тему: «Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації»**, що подається на здобуття ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія», є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково-обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в підвищенні ефективності комплексного лікування пацієнтів з флегмонами щелепно-лицевої локалізації шляхом застосування екстракту кріоконсервованих клітин плаценти.

Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної науки та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація **Личмана Віталія Олександровича на тему: «Застосування кріоконсервованої плаценти в комплексному лікуванні флегмон щелепно-лицевої локалізації»** повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до

проведення публічного захисту дисертації з метою присудження наукового ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальність 221 «Стоматологія».

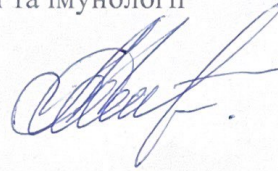
Рецензент

к. мед. н., доцент закладу вищої освіти

кафедри мікробіології, вірусології та імунології

Полтавського державного

медичного університету



Марія ФАУСТОВА

