

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Аветікова Давида Соломоновича на дисертацію

**Слободяна Романа Вікторовича «КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ
ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПОВ'ЯЗОК
ПРИ ЛІКУВАННІ ОДОНТОГЕННИХ ФЛЕГМОН ТА АБСЦЕСІВ»,**

**подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду Львівського
національного медичного університету імені Данила Галицького, на
здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – Стоматологія**

1. Ступінь актуальності обраної теми

Актуальність проблеми не викликає сумнівів: натеper проблема етіології та патогенезу, діагностики, лікування пацієнтів із запальними захворюваннями ЩЛЛ залишається в колі не тільки медичних, а й медико-соціальних проблем, ураховуючи щорічне збільшення кількості таких осіб у середньому на 8-11%, тяжкість перебігу запальних захворювань, особливо одонтогенних флегмон. У більшості літературних джерел простежується тенденція до зростання частоти виникнення одонтогенних флегмон, які супроводжуються не лише косметичними, а і тяжкими функціональними порушеннями.

У розвитку й перебігу флегмон голови і шиї істотну роль відіграють концентрація причинної мікрофлори, загальні й місцеві неспецифічні та специфічні захисні фактори організму, а також наявність загальносоматичної патології. Одонтогенна інфекція – це продукт взаємозалежного й синергічного метаболізму різноманітних патогенних мікроорганізмів, що її викликають. Вони виробляють метаболіти, необхідні для відповідного середовища росту інших мікроорганізмів у групі, включаючи сприятливий РН і доступні поживні речовини й рівень кисню. Зокрема слід зазначити, що на перебіг цих захворювань значний вплив мають анатомо-топографічні особливості тканин ЩЛД.

Терміни очищення і процесів епітелізації гнійних ран зазнають різноманітних методів комплексного лікування; на покращення цих процесів указує низка науковців. Більшість із них зазначають про необхідність застосування препаратів шляхом перорального і внутрішньовенного введення, а деякі є прихильниками механізмів місцевої дії речовин, які безпосередньо вводяться в гнійну рану.

Відомі численні праці щодо вивчення впливу антибіотиків на перебіг одонтогенних флегмон щелепно-лицевої локалізації, швидкість і якість очищення гнійної рани. Певну кількість наукових праць присвячено позитивним результатам комплексного лікування цієї патології включенням до складу лікування препаратів із дезінтоксикаційною, гіпосенсибілізуючою, протизапальною, антиоксидантною й антигіпоксантною дією.

Аналіз літературних джерел показує, що натеper оптимального розтину й ретельного дренивання гнійної рани не вистачає навіть на тлі адекватного консервативного лікування, це зокрема пов'язано з посиленням шкідливої дії

факторів зовнішнього середовища, психоемоційних чинників, зниженням імунорезистентності людини і збільшенням кількості хронічних захворювань, на тлі яких виникає одонтогенний запальний процес.

Слід зауважити, що застосування гідрогелевих пов'язок при лікуванні гнійно-запальних ран, опіків, діабетичних ангіопатій, трофічних виразок тощо, за даними багатьох авторів, надає оптимальні, як функціональні, так і естетичні результати, але їх використання в щелепно-лицевій хірургії дотепер не має наукового підґрунтя та ефективної доказової бази, що й лягло в основу обраного напрямку дослідження.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація є фрагментом комплексної наукової теми "Удосконалення та впровадження методів реконструктивно-відновлювальних операцій та регенеративних технологій у щелепно-лицевій ділянці", № держреєстрації 0120U002134 кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії стоматологічного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Дисертант провів глибокий інформаційно-патентний пошук. Так, в роботі проаналізовано 218 джерел зарубіжної та української наукової літератури, переважно за останнє десятиріччя, на основі чого визначено пріоритет у дослідженні.

Отримані результати оформлені у зрозумілий спосіб із зазначенням статистичних методів обробки. Сформульовані висновки роботи відповідають її меті та завданням, і відповідають основним результатам та науковим положенням дисертації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано у 13 наукових праць: із них 7 статей у наукових фахових виданнях, визначених ДАК МОН України, 1 – у іноземному виданні, 6 публікацій у збірниках тез наукових конференцій. Результати дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференціях.

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

Проведений аналіз анти-прооксидантного балансу при експериментально-змодельованому запальному перебігу в піддослідних тварин при локальному застосуванні гідрогелевих пов'язок, що були насичені антиоксидантним препаратом. Вивчено їх вплив на процеси вільнорадикального окислення за допомогою біохімічного визначення показників каталази та малонового діальдегіду та їх співвідношення.

За допомогою клінічних, цитологічних та термометричних даних обстеження встановлено позитивний лікувальний вплив на загоєння одонтогенних гнійно-запальних захворювань при місцевому застосуванні гідрогелевих пов'язок насичених антисептичним та антиоксидантним препаратом.

Досліджено нові дані щодо біохімічних маркерів запалення у плазмі крові щурів при формуванні гнійної рани. Зокрема, вивчено співвідношення між прозапальним інтерлейкіном-6 та протизапальним інтелейкіном-10 в динаміці ранового процесу.

Науково обґрунтовано застосування гідрогелевих пов'язок насичених іонами срібла та антиоксидантним препаратом для місцевого лікування одонтогенних запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. Визначено покази та протипокази до їх застосування, розроблено практичні рекомендації їх клінічному використанню.

Статистично та клінічно доведено ефективність запропонованого методу лікування у вигляді пов'язок для швидшого загоєння гнійних ран після розкриття абсцесів та флегмон одонтогенного походження.

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

Наукові положення, висновки, і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації обґрунтовані результатами експериментальних та клінічних досліджень.

Відповідно до мети і завдань досліджень, автором проведено наступні методи дослідження: експериментальний (відтворення моделі нагноєної рани м'яких тканин); біохімічні (експериментально: дослідження прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, вивчення динаміки інтерлейкінів-6,-10; клінічно: визначення динаміки вмісту епідермального фактору росту у сироватці крові пацієнтів); морфологічні (вивчення гістологічних та морфометричних особливостей будови біоптатів модельованих ран щурів); візуальне спостереження (оцінка динаміки загоєння рани); цитологічна картина гнійних ран; локальна термометрія (для оцінки репаративних та обмінних процесів); статистичні методи обробки отриманих даних.

Варто зазначити, що усі методи досліджень є сучасними, і високоінформативними. Вони доцільні для отримання результатів досліджень, що заплановано згідно до поставленої мети і задачам наукової роботи.

На підставі вище наведеного, можна вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи є достатньо обґрунтованими, підтвердженими результатами дослідження та достовірними.

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

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, вивчено джерела літератури, спільно з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, розроблено його дизайн і визначено послідовність проведення окремих етапів, систематизовано отримані результати досліджень, проведено їх інтерпретацію та аналіз із використанням методів статистичної обробки даних, на підставі отриманих даних оформлені висновки.

Самостійно написані всі розділи дисертаційної роботи та підготовлено ілюстративний матеріал.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає у експериментальному доведенні ефективності застосування для місцевого лікування гнійно-запальних ран м'яких тканин з допомогою гідрогелевих синтетичних пов'язок з різним насиченням, що дало підстави для подальшого вивчення їх застосування в клінічних дослідженнях.

Практичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає в забезпеченні покращення якості лікування одонтогенних гнійно-запальних захворювань шляхом місцевого використання гідрогелевих плівок насичених іонами срібла та антиоксидантним препаратом.

Одержані результати наукового дослідження розширюють знання про процеси загоєння одонтогенних абсцесів та флегмон. На основі проведених досліджень розроблена схема клінічного застосування гідрогелевих пов'язок при одонтогенних абсцесах та флегмонах. Їх застосування оптимізує лікувальний процес та значно скорочує терміни післяопераційного загоєння ран.

Доведено ефективність застосування гідрогелевих плівок насичених іонами срібла та антиоксидантним препаратом, що дозволяє рекомендувати їх до впровадження в клінічну практику з метою удосконалення місцевої терапії у післяопераційному періоді при лікуванні одонтогенних гнійно-запальних захворювань.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес медичних закладів вищої освіти та заклади охорони здоров'я України.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація викладена на 178-ми сторінках комп'ютерного набору, з яких 151 сторінка займає основний зміст та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 13 таблицями, 59 рисунками.

У «Вступі» викладена актуальність теми дисертації, сформульовані мета та задачі дослідження, наукова новизна. Розділ оформлено за загальноприйнятою схемою.

Огляд літератури складається з 3 підрозділів. На початку розділу автор наводить детальні патогенетичні аспекти гнійно-запальних процесів в м'яких тканинах. У підрозділі 1.2 наведено сучасні принципи медикаментозного лікування запальних захворювань м'яких тканин. Наприкінці розділу надано детальну характеристику гідрогелевих матеріалів та їх використання у медицині. Автором зауважено, що для вирішення вказаної проблеми пропонується використовувати модифіковані гідрогелеві пов'язки насичені іонами срібла та антиоксидантним препаратом «Кверцетин». Їх місцеве застосування здатне пришвидшити терміни загоєння гнійно-запальних ран, зокрема, щелепно-лицевої ділянки.

В другому розділі «Матеріали і методи дослідження» представлено дизайн і програму дослідження. Матеріал викладений в доступній для сприйняття формі. Наведені дизайн та методи досліджень. Імпонують обрані ґрунтовні методики дослідження морфологічних особливостей біоптатів і біохімічних досліджень.

Третій розділ присвячений висвітленню результатів візуального та морфологічного дослідження загоєння ран в експерименті.

В підрозділі 3.1 автором наведено детальну характеристику процесу загоєння гнійно-запальних ран за візуальними показниками. в експерименті. Автором наводить світлини високої якості, які дозволяють спостерігати за виглядом ранової поверхні в різні доби експерименту, а також гістотопографічні зрізи гарної оптичної роздільності, які дозволяють диференціювати всі фази ранового процесу.

Підрозділ 3.2 призначений вивченню результатів морфологічного дослідження загоєння гнійно-запальних ран в експерименті. На основі отриманих даних дисертантом доведено ефективність застосування гідрогелевих пов'язок насичених іонами срібла та антиоксидантним препаратом для місцевого застосування при лікуванні запальних ран і визначено, що використання гідрогелевих пов'язок насичених іонами срібла та антиоксидантним препаратом сприяє більш ранньому ангіогенезу, формуванню грануляційної тканини, синтезу колагенових та еластичних волокон.

Четвертий розділ містить дані щодо дослідження біохімічних показників крові при застосування синтетичних полімерів в експерименті.

У першому підрозділі наведено результати анти-прооксидантного балансу в динаміці ранового процесу у експериментальних тварин, а саме: вмісту малонового діальдегіду у плазмі крові, активності антиоксидантної системи та дані щодо анти-прооксид цитограм вказують, що застосування гідрогелевих пов'язок насичених іонами срібла та антиоксидантним препаратом для місцевого лікування гнійно-запальних ран одонтогенної етіології, дозволяє зменшити вираженість місцевих запальних реакцій, прискорити терміни загоєння і початок репаративних процесів на місцевому рівні. антний баланс в динаміці ранового процесу. Імпонують детальні діаграми та таблиці, які цілком чітко візуалізують зміст цього напрямку дослідження.

В підрозділі 4.2 автор візуалізує результати вмісту про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові щурів, а саме інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 та визначає співвідношення між вмістом даних цитокінів у плазмі крові щурів. Автором доведено, що найбільша маніфестація запального процесу спостерігається на третю добу. Також, на третю добу відбувається пригнічення компенсаторних реакцій організму на фоні запальної реакції. Зауважено, що у щурів, яким застосовували гідрогелеві плівки з іонами металу та препаратом антиоксидантної дії, був, навіть, меншим, ніж у інтактних тварин в нормі. Саме цей факт, на думку автора, свідчить про значний позитивний вплив на активацію протизапальної реакції запропонованих

плівок та хороший терапевтичний ефект від їх застосування. Створено біохімічну доказову базу і доведено, що місцеве застосування гідрогелевих пов'язок насичених лікарськими препаратами дозволяє скоротити тривалість лікування запального процесу.

В розділі 5 автором наведено детальні дані щодо результатів клінічного застосування гідрогелевих пов'язок для лікування одонтогенних абсцесів та флегмон. Імпонують отримані результати клінічного обстеження місцевого статусу хворих з одонтогенними абсцесами та флегмонами, вмісту епідермального фактору росту у сироватці крові пацієнтів в динаміці післяопераційного періоду, дослідження цитологічної картини ранового процесу у пацієнтів основної групи та групи порівняння, клінічної характеристики динаміки загоєння післяопераційних ран за показниками локальної термометрії. Автором представлено якісні світлинні мазків-відбитків ранової поверхні для кращого сприйняття отриманих і візуалізованих даних.

Родзинкою розділу, на нашу думку, є створення та характеристика прогностичної моделі ймовірності початку красної епітелізації рани у хворих з одонтогенними запальними процесами при застосуванні аплікацій гідрогелевими пов'язками.

Встановлено, що застосування насичених іонами срібла та антиоксидантним препаратом гідрогелевих пов'язок статистично довело на прикладі вимірювання місцевої температури позитивний вплив на загоєння одонтогенних запальних процесів. Їх використання стимулює швидше стихання запальних явищ, очищення післяопераційної рани та нормалізацію обмінних процесів в ній, а дані цитограм вказують, що застосування гідрогелевих пов'язок насичених іонами срібла та антиоксидантним препаратом для місцевого лікування гнійно-запальних ран одонтогенної етіології, дозволяє зменшити вираженість місцевих запальних реакцій, прискорити терміни загоєння і початок репаративних процесів на місцевому рівні.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» представляє собою аналітичне узагальнення попередніх розділів і систематизацію отриманих результатів. Він містить обговорення отриманих даних та їх порівняння із існуючим світовим досвідом та результатами досліджень інших авторів і, на нашу думку, визначає наукову новизну і практичну значущість роботи.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертації мають фундаментальне та прикладне значення. Їх доцільно застосовувати у науковій та клінічній практиці. Рекомендується зробити акти впровадження результатів роботи. Аналітичне узагальнення результатів роботи доцільно довести до фахівців відповідного профілю.

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

Дисертація Слободяна Романа Вікторовича оформлена згідно відповідних вимог МОН України, що пред'являються до виконання дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Зміст дисертації відповідає назві. Відповідно до поставленої мети визначені задачі дослідження та отримані відповідні результати, що аналітично викладені у розділах роботи, статистично опрацьовані, і на основі яких зроблені коректні висновки. Суттєвих зауважень до виконаної роботи немає. Можна виокремити незначні недоліки та побажання:

- у розділі 2, підрозділ 2.3 бажано дещо скоротити за рахунок зменшення описової частини;
- у розділі 3 рисунки бажано привести до одного формату;
- у розділі 4 бажано надати більш детальний опис цифрових показників, висвітлених в таблицях для кращого сприйняття отриманих даних;
- висновки до розділів 3-5 бажано пронумерувати;
- при проведенні аналізу та обговорення отриманих даних, на наш погляд, потрібно було більш детально порівняти отримані дані із даними літератури.

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

У результаті вивчення дисертації виникли наступні запитання:

1. Опишіть, будь ласка, детальніше методику виготовлення вказаних гідрогелевих пов'язок.
2. Визначення про-протизапального індексу, це Ваша ідея чи вже існували такі роботи?
3. Чи були зафіксовані випадки побічної дії вказаних гідрогелевих пов'язок насичених лікарськими препаратами?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації також не містять академічного плагіату.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Слободяна Романа Вікторовича на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія повністю відповідає паспорту спеціальності «Стоматологія». Дисертаційна робота повністю відповідає профілю спеціалізованої вченої ради.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових

положень і висновків, їхньою достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Слободяна Романа Вікторовича на тему «Клініко-експериментальне обґрунтування застосування гідрогелевих пов'язок при лікуванні одонтогенних флегмон та абсцесів», виконана під науковим керівництвом д.мед.н., професора Огоновського Романа Зіновійовича, повністю 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 у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія».

Офіційний опонент,
проректор закладу вищої освіти з навчальної роботи,
професор кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії
Полтавського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор



Давид АВЕТКОВ

