

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, завідувача кафедри щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора КОПЧАКА АНДРІЯ ВОЛОДИМИРОВИЧА

на дисертаційну роботу

**ДОМИЩА МАР'ЯНА ЮРІЙОВИЧА**

"Оптимізація ефективності транскраніальної електростимуляції на процеси заживлення ран після хірургічних втручань в порожнині рота ", подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 61.051.173 у ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія

### **Актуальність обраної теми дисертації**

Хірургічні втручання в порожнині рота, в тому числі типове і атипове видалення зубів, належать до найбільш поширених хірургічних втручань в медичній практиці. Із розвитком дентальної імплантації, передімплантаційної підготовки та ортодонтії спектр операцій в порожнині рота розширюється, а їх складність зростає. В абсолютній більшості випадків операції в порожнині рота асоційовані із нанесенням хірургічної рани і порушенням цілісності слизової оболонки під час проведення операційного доступу чи основного операційного прийому. Особливості перебігу біологічно-детермінованих процесів загоєння цієї рани визначають виразність болю, дискомфорту та різноманітних функціональних порушень в післяопераційному періоді, тривалість і ступінь тимчасової втрати працездатності, зниження якості життя хворого та, значною мірою, інтегральний результат хірургічного втручання.

Проблема загоєння ран також торкається значної за кількістю категорії пацієнтів із травматичними ушкодженнями щелепно-лицевої ділянки, в тому числі бойовими пораненнями, кількість яких суттєво зросла після початку повномасштабного вторгнення рф на територію України.

Слід зазначити, що рани в порожнині рота є завжди контамінованими і зазнають механічних впливів під час прийому їжі, крім того їх загоєння залежить від впливу численних екзогенних та ендогенних чинників, а також стану регуляторних систем. Важливою ознакою ран порожнини рота, що є рефлексогенною зоною із хорошою іннервацією є виразний больовий синдром, який домінує в клінічній картині прооперованих пацієнтів і є причиною функціональних розладів, страждання та пригнічення їх психо-емоційного стану.

Останні досягнення фундаментальної медичної науки суттєво розширили наші уявлення про механізми регуляції регенераторних процесів на тканинному, клітинному і молекулярному рівні. Це, в свою чергу, розкриває великі можливості для прикладних досліджень, спрямованих на оптимізацію перебігу репаративної регенерації і загоєння ран слизової оболонки порожнини рота. При цьому автори погоджуються, що вплив на перебіг раньового процесу має здійснюватися, як локально, так і на рівні всього організму, шляхом модуляції нейрогуморальних та імунних регуляторних механізмів. Очевидно, що лікувальні засоби мають не лише сприяти покращеному загоєнню рани, але й чинити мінімальні побічні/негативні впливи та легко переноситися пацієнтами.

Відтак, дисертаційна робота Домища Мар'яна Юрійовича, присвячена вирішенню проблеми реабілітації пацієнтів після планових стоматологічних хірургічних утручань у порожнині рота шляхом клінічного, лабораторного та експериментального обґрунтування транскраніальної електростимуляції та удосконалення протизапальних засобів місцевого впливу є актуальною і своєчасною.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційне дослідження проведено в рамках планової науково-дослідної роботи афедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет» на тему «Клініко-експериментальне обґрунтування застосування сучасних технологій в хірургічній стоматології та експертна оцінка якості лікування і профілактики запальних та онкологічних захворювань в щелепно-лицевій допомозі» (№ держреєстрації 0118U000714) та «Вдосконалення та клінічна оцінка методик діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у дорослих та дітей» (державний реєстраційний № 0123U100414). Автор є безпосереднім виконавцем фрагментів указаних планових науково-дослідних робіт.

### **Наукова новизна дослідження та отриманих результатів**

У ході виконання дисертаційного дослідження автором було отримано нові дані щодо впливу транскраніальної електричної стимуляції (ТЕС) на перебіг раньового процесу після планових хірургічних стоматологічних втручань, а саме доведено зменшення інтенсивності больового синдрому (на 30-35% балів за інтегральною вербальною ранговою шкалою); зниження рівня тривожності у пацієнтів; нормалізацію показників гематологічного індексу ендогенної інтоксикації та імунологічної реактивності організму вже на третю добу лікування. Продемонстровано, що у пацієнтів на 3-4 дні швидше відбувалася епітелізація ран.

Було встановлено, що двократне застосування ТЕС позитивно впливало на падіння рівня прозапальних цитокінів; знижувалася контамінація рани патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами. Спостерігалось зростання рівня SIgA у 2,5 рази, та падіння рівню про-запальних цитокінів у ротовій рідині. Після другої процедури ТЕС майже на 16% знижувався рівень IL-1 $\beta$ , на 40% - рівень IL-6 та на 12% - TNF- $\alpha$ .

Встановлено нові факти щодо наявності взаємозв'язків між контамінацією ротової порожнини окремими представниками орального мікробіому та їх змінами на фоні проведення ТЕС. Розроблено ряд протизапальних гелевих композицій для загоєння ран СОПР та досліджено їх властивості. Уточнено дані щодо особливостей перебігу ранового процесу після планових хірургічних стоматологічних втручань в порожнині рота; додатково досліджено окремі властивості офіційних протизапальних гелів для СОПР; та визначено їх протимікробний ефект в порівняльному аспекті. Набули подальшого розвитку питання післяопераційного догляду за пацієнтами після планових хірургічних стоматологічних втручань в порожнині рота; було розширено показання до застосування ТЕС у практичній охороні здоров'я; удосконалено рецептуру м'яких лікарських форм стоматологічного призначення.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Практичне значення отриманих результатів полягає в підвищенні ефективності хірургічного лікування хворих із патологією порожнини рота за рахунок оптимізації процесів загоєння операційних ран, зменшення больового синдрому та проявів запалення, а також нормалізації мікробного спектру ротової рідини. На основі отриманих даних, автором було запропоновано новий підхід щодо контролю больового синдрому в післяопераційному періоді для пацієнтів після планових хірургічних стоматологічних втручань в порожнині рота та модуляції ранового процесу за допомогою ТЕС; отримано інформацію щодо особливостей застосування відомих офіційних протизапальних засобів місцевого впливу для порожнини рота; розроблено рекомендації щодо удосконалення рецептури мукоадгезивних гелів для лікування ран СОПР та контролю запального процесу. Крім того, в ході виконання роботи було створено нові протоколи застосування немедикаментозних засобів протибольового менеджменту при виконанні планових хірургічних втручань у порожнині рота, впливу на локальний імунітет тощо. Результати дослідження було впроваджено на етапах його виконання в навчальний процес на кафедрі хірургічної стоматології та клінічних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України протягом 2023 року, та в лікувально-діагностичний процес на базі хірургічного

відділення ТОВ «Університетська стоматологічна поліклініка» (м. Ужгород, Україна)

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота виконана на високому методологічному рівні і представляє собою завершене наукове дослідження. Вона включає оцінку результатів експериментальних доклінічних досліджень 7 фармакологічних композицій для лікування ран порожнини рота, та клінічне дослідження, під час якого проведено обстеження та лікування 134 пацієнтів із хірургічними стоматологічними захворюваннями. Відповідно до задач дослідження пацієнтів було розділено на 3 окремі підгрупи, що вивчалися в динаміці післяопераційного періоду.

Для досягнення поставленої мети автором було визначено 5 завдань, які сформульовані чітко та конкретно на основі детального аналітичного опрацювання великого масиву літературних публікацій. Доцільність використання тих чи інших методів дослідження та аналізу, статистичного опрацювання інформації чітко аргументовані автором. Обсяг експериментальних та клінічних досліджень достатній та дозволяє отримати вірогідні результати. Наукові положення, висновки та рекомендації сформульовані на підставі проведених досліджень є обґрунтованими, об'єктивними та логічно витікають з матеріалів дисертаційної роботи. Встановлені автором відмінності в ефективності різних методів лікування підтверджуються статистично на основі застосування параметричних і непараметричних критеріїв, кореляційного і факторного аналізу.

Проведений якісний системний аналіз отриманої в процесі роботи фактичної інформації, як на експериментальному так і на клінічному етапах дослідження, забезпечує належний рівень достовірності та обґрунтованості основних результатів роботи, наукових положень, висновків і рекомендацій.

### **Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих роботах**

За темою дисертаційної роботи було опубліковано 13 наукових праць, в тому числі 9 статей, із яких 4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (група Б), 2 – у виданнях, включених до наукометричної бази Scopus, 3 – в інших виданнях, а також 3 тез у матеріалах конференцій та 1 патент на корисну модель.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на таких наукових зібраннях та форумах: VI міжнародна стоматологічна конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання

науково-практичної стоматології» (Ужгород, 20-22 квітня 2017 р.), 9-та міжнародна стоматологічна конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної науково-практичної стоматології» (м. Ужгород, 20 березня 2021 р.); Міжнародна науково-практична конференція «Особливості підготовки спеціалістів по збереженню та зміцненню здоров'я населення в надзвичайних ситуаціях глобального характеру» (Ужгород, 9 червня 2023 р.).

### **Оцінка змісту, оформлення й обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення**

Дисертаційна робота Домища Мар'яна Юрійовича написана українською мовою на 187 сторінках друкованого тексту, з них 150 сторінки основного тексту та 37 - сторінки з додатками; робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, що нараховує 205 джерел (33 – кирилицею та 172 – латиницею). Робота ілюстрована 24 таблицями, 14 рисунками.

На початку дисертації, у відповідності до вимог, наведено анотації до роботи українською і англійською мовами та перелік публікацій автора за темою дисертаційного дослідження.

**Вступ** містить усі рекомендовані МОН України пункти: на початку коротко представлений сучасний стан і підходи до вирішення обраної наукової проблеми, її значимість, наведені аргументи щодо ініціювання даного дисертаційного дослідження, сформульовано мету та 6 завдань, які вказують, що саме буде розв'язуватись в науковому дослідженні, конкретизовано об'єкт та предмет дослідження. Лаконічно викладено нові наукові здобутки, отримані автором, представлено практичну цінність роботи, відображено особистий внесок здобувача у проведених наукових дослідженнях та коротко викладена загальна структура роботи, її висвітлення в публікаціях та апробація на з'їздах, конгресах, конференціях. Зауважень до вступу немає.

**Розділ 1 «Особливості загоєння ран слизової оболонки ротової порожнини після травм різного походження та методи впливу на такі процеси (аналітичний огляд літератури)»** представлений на 30 сторінках і складається з 6 підрозділів. У першому підрозділі автор описує особливості загоєння ран слизової оболонки порожнини рота та порівнює їх із загоєнням ран на шкірі. В другому підрозділі він наводить пояснення вказаних відмінностей з позицій морфології епітеліальних покривів та різниці в гістологічній будові між шкірою та слизовою оболонкою порожнини рота. Дуже цікавим виявляється 3-й підрозділ огляду

літератури, де автор з позиції сучасних уявлень про мікробіом порожнини рота висловлює думку про позитивне значення мікрооточення і можливий стимулюючий вплив певних видів мікроорганізмів на загоєння ран, підкреслюючи значення оптимального балансу між імунними, захисними факторами ротової рідини та різноманітними видами мікроорганізмів та їх асоціацій. В 4 та 5 підрозділах автор знову вертається до відмінностей в загоєнні ран порожнини рота і шкіри, наводить детальний опис місцевих та системних механізмів регуляції регенеративних процесів на клітинному та молекулярному рівні. Він детально зупиняється на ролі хемокінів та цитокінів, а також імунокомпетентних клітин у вказаних процесах. В останньому 6-му підрозділі автор описує окремі методики та засоби впливу на перебіг ранового процесу на слизовій оболонці порожнини рота. Загалом, розділ демонструє глибину теоретичного опрацювання проблематики та відображає сучасний науковий рівень досліджень у сфері фундаментальних уявлень про перебіг ранових процесів. Огляд написаний послідовно, докладно, з детальним аналізом великого обсягу літературних джерел, більшість яких опублікована за останні 10 років.

Серед зауважень до розділу наступні. Розділ містить окремі посилання на класифікації та роботи, що мають лише історичне значення. Підрозділ 1.1 і 1.4 можна об'єднати, чітко зазначивши в тексті основні відмінності в загоєнні ран слизової оболонки та шкіри. Огляд літератури містить багато інформації про фізіологічні механізми регуляції та перебіг процесів загоєння ран (фрагменти, присвячені цим питанням можна було б скоротити), натомість інформація про шляхи медикаментозного та немедикаментозного впливу на ці процеси, механізми позитивної дії препаратів та фізичних чинників, використаних в роботі подається дуже стисло.

**Розділ 2 «Матеріали та методи досліджень»**, представлений на 17 сторінках і складається із 7 підрозділів, в яких наведений загальний методологічний підхід, що застосовувався в роботі з детальним описом етапів та всіх використаних методик, як у експериментальній, так і клінічній стадіях дослідження. Підкреслено біоетичні аспекти досліджень і дотримання всіх необхідних вимог з цієї точки зору. Детально описано і обґрунтовано методику бактеріологічних досліджень. Представлено дизайн та методологію доклінічних випробувань нових гелів для модуляції запальних та репаративних процесів в операційній рані у порівнянні із офіційними препаратами, що включали вивчення їх протимікробної дії, дослідження мукоадгезивних властивостей та органолептичних характеристик. Автор детально описує сучасні об'єктивні методи вивчення процесу загоєння ран, приділяє увагу оцінці психоемоційного стану та больових відчуттів пацієнтів.

Окремо наведені методи оцінки ендогенної інтоксикації та імунологічної реактивності, цитокинового профілю, та цитологічної оцінки раньового процесу. Автор детально зупиняється на описанні методики транскраніальної електростимуляції та обґрунтуванню її режимів. Останній підрозділ традиційно відображає методи статистичного опрацювання з використанням сучасного програмного забезпечення та різноманітних критеріїв та коефіцієнтів.

Серед зауважень до розділу основними є: відсутність чітко-прописаних критеріїв включення і виключення до клінічних груп. Інструкції до лікувальних гелів, наведені в розділі 2.3. доцільно перенести в додатки. Методику забору ротової рідини для мікробіологічних та імунологічних досліджень доцільно описати більш детально.

**Розділ 3 «Вплив транскраніальної електричної стимуляції на показники мікробіому порожнини рота та імунологічні показники запального процесу»** викладений на 17 сторінках і містить теоретичне обґрунтування застосування ТЕС в лікуванні ран слизової оболонки. В розділі представлені дані про вплив електростимуляції на мікробний гомеостаз порожнини рота та вміст інтерлейкінів в біологічних рідинах. Детально вивчені взаємозв'язки між кількісним та якісним складом мікрофлори ротової порожнини а також імунологічними параметрами. Було продемонстровано, що застосування ТЕС в післяопераційному періоді після проведення планових хірургічних втручань у ротовій порожнині, окрім знеболення, зумовлює зміну кількісного і якісного складу мікрофлори ротової рідини. Так автором було виявлено істотне зниження вмісту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Крім того, при багаторазовому застосуванні ТЕС спостерігалось зростання рівня SIgA, та вірогідне зниження вмісту прозапальних цитокінів у ротовій рідині. Кореляційний аналіз виявив окремі кореляційні зв'язки між рівнями IL-6 та концентраціями *Enterococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* та *Veillonella spp.* А також іншими видами мікроорганізмів. Сильна обернена залежність була визначена між рівнем SIgA та *Enterococcus spp.*, між SIgA та IL-6, між SIgA та TNF- $\alpha$ . Ці дані поглиблюють наші уявлення про особливості функціонування мікробіому порожнини рота та мають вагомое теоретичне значення.

Зауваження до розділу 3: частину розділу, присвячену перевірці розподілу вибірки на нормальність можна перенести в додатки. В табл. 3.1-3.3 доцільно позначити вірогідність розбіжностей

**Розділ 4 «Розробка та доклінічне дослідження протизапальної м'якої лікарської форми для прискорення відновлення СОПР після планових хірургічних втручань в порожнині рота»** викладений на 19 сторінках і

складається із 3 підрозділів в яких представлено аргументацію автора щодо напрямків удосконалення лікарських препаратів (гелів) для лікування операційних ран в порожнині рота. Автор визначає основні задачі, зокрема – досягнення антимікробного, протизапального ефекту та пришвидшення загоєння ран; вимоги до препаратів подібного типу та описує принципові недоліки існуючих композицій. Він пропонує 3 нових фармакологічних композиції, що відповідають цим вимогам, також наводить результати доклінічних досліджень їх антибактеріальних, мукоадгезивних та органолептичних властивостей. Відзначаючи велике практичне значення результатів, наведених в цьому розділі, маю зазначити, що вони не носять завершеного характеру, а скоріше визначають напрямки подальших досліджень (доклінічних та клінічних), які є необхідними для повноцінного впровадження препаратів в клінічну практику. Такими зокрема є вивчення токсичності, канцерогенної та імуногенної дії препаратів, дослідження їх впливу на перебіг репаративної регенерації тощо.

Зауваження: підрозділ 4.1. присвячений аналізу патентних матеріалів із питань сучасного стану розробки мукоадгезивних лікарських форм для СОПР, доцільно перенести в огляд літератури

**Розділ 5 «Застосування транскраніальної електростимуляції та протизапальної терапії для оптимізації загоєння ран після планових хірургічних втручань у порожнині рота»** представляє собою предметний опис багатогранного проспективного контрольованого дослідження по вивченню клінічної ефективності ТЕС та місцевої протизапальної терапії, а також їх впливу на перебіг загоєння післяопераційних ран. Головним здобутком при цьому є аналіз багатьох параметрів, що характеризують різні аспекти та фази раньового процесу у їх взаємозв'язку. Отримані результати оброблено коректно, подано у зручній формі з використанням медіан та середніх значень. Отримані відмінності підтверджені статистично, що відповідає сучасним вимогам доказової медицини. Автором переконливо доведено, що застосування ТЕС у післяопераційному періоді при планових хірургічних втручаннях знижує виразність больового синдрому, загальної, ситуативної та особистісної тривожності. Використання ТЕС-терапії в лікуванні ранового процесу дозволяє значно покращити процес загоєння, шляхом впливу на нейротрофіку тканин рани через вплив ТЕС-терапії на центральні відділи нервової системи. Із 3-ї доби післяопераційного періоду в осіб, де використовувалася ТЕС, порівняно з традиційною терапією у середовищі рани спостерігалось суттєве зменшення кількості деструктивних форм нейтрофільних гранулоцитів, збільшення їх фагоцитуючих форм, лімфоцитів, макрофагів, фібробластів та показників ФА і ФЧ. ТЕС-терапія продемонструвала позитивний

вплив на стан локальної імунної відповіді, слиновиділення і рН ротової рідини. Встановлені позитивні ефекти вважаю основним теоретичним та практичним здобутком роботи.

Зауваження: Таблиця 5.9. повністю дублює таблицю 3.3, що недоцільно.

**Розділ "Аналіз та узагальнення отриманих результатів"** присвячений детальному аналізу отриманих автором результатів дослідження, визначене їх значення для теорії і практики. Зауважень до цього розділу немає.

**Висновки** наведені в дисертації в кількості 7 відповідають поставленій меті та задачам дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу роботи, є достатньо обґрунтованими, а їх вірогідність підтверджена конкретними числовими даними. Практичні рекомендації чітко сформульовані, відображають конкретні шляхи оптимізації загоєння операційних ран та можуть бути впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів і навчальний процес ВМНЗ.

Список літературних джерел демонструє широке охоплення вітчизняної і світової літератури з даної проблеми і містить переважно сучасні публікації, видані за останні 10 років.

Загалом робота написана з дотриманням всіх наявних вимог. Водночас в тексті містяться певні граматичні та стилістичні помилки та термінологічні неточності.

Всі наведені вище зауваження принципово не впливають на суть і загальну позитивну оцінку представленої дисертації.

У порядку дискусії під час офіційного захисту хотілося б отримати відповіді на наступні **запитання**:

1. Поясніть механізми, за рахунок яких транскраніальна електростимуляція зумовлює зміну кількісного і якісного складу мікрофлори ротової рідини, зокрема зниження титрів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів?

2. Чому Ви вважаєте оптимальним саме двократне призначення транскраніальної електростимуляції? Чи залежить часовий проміжок між сеансами ТЕС від діагнозу і клінічної картини наявної у пацієнта?

3. У експериментальному фрагменті дослідження Ви порівнювали 3 запропонованих Вами препарати із 4 офіційними гелями. Чим був зумовлений вибір саме цих 4 гелів в якості контролю? Чи можна вважати їх клінічну ефективність доведеною з позицій доказової медицини?

4. Чому для вивчення протимікробної дії досліджуваних лікувальних гелів в якості тестової культури було обрано саме *Geobacillus stearothermophilus*?

5. Які побічні ефекти та можливі ризики притаманні запропонованому вами методу транскраніальної електростимуляції?

6. Якими були протоколи післяопераційного ведення пацієнтів в основній і контрольній групах (антибіотикотерапія, знеболення, місцеве лікування, тощо)?

### **Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради**

Дисертація Домища Мар'яна Юрійовича на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія повністю відповідає паспорту спеціальності «Стоматологія» і профілю спеціалізованої вченої ради.

### **Висновки про відповідність дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії**

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 Домища Мар'яна Юрійовича на тему "Оптимізація ефективності транскраніальної електростимуляції на процеси заживлення ран після хірургічних втручань в порожнині рота" виконана під науковим керівництвом д.мед.н., професора Костенка Євгена Яковича, повністю відповідає п. 6, 7, 8, 9 вимог Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертант, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221

### **Офіційний опонент:**

Доктор медичних наук, професор,  
завідувача кафедри щелепно-лицевої хірургії  
та сучасних стоматологічних технологій  
Інституту післядипломної освіти  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця



Андрій КОПЧАК