

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Пухліка Сергія Михайловича на дисертацію аспіранта кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Начеси Ярослава Сергійовича «Клініко-лабораторне обґрунтування та удосконалення післяопераційного лікування пацієнтів з кістозними утвореннями верхньощелепного синуса», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.215 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, створену на підставі рішення вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика від 19.03.2025 (протокол № 03) на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність обраної теми дисертації

Проблема лікування пацієнтів з кістозними утвореннями приносних синусів залишається актуальною у зв'язку з їх поширеністю і відсутністю ще і на тепер переконливих критеріїв для прийняття лікарем однозначного рішення щодо застосування тієї чи іншої тактики лікування, особливо у випадку безсимптомних кіст. Разом з тим, з впровадженням променевих методів дослідження голови, частота виявлення безсимптомних кіст значно зросла.

Як відомо, основною причиною виникнення кіст у верхньощелепному синусі є запальний фактор риногенного походження, а інколи запалення розповсюджується з прилеглих кісткових структур, частіше із зубів. Контактний шлях поширення інфекції через деструкцію кістки зрозумілий, а ось механізм поширення запалення на слизову оболонку без ознак руйнування кісткової тканини з формуванням кісти в товщі самої слизової оболонки, потребує більш глибоких досліджень.

Здобувач Начеса Я.С. обрав шлях комплексного дослідження запального процесу у верхньощелепному синусі з використанням сучасних імуногістохімічних, імунохімічних методик та методики імуноферментного аналізу для визначення в тканинах кістки високоспецифічного маркера ремодуляції кістки – RANKL.

Такий напрямок дослідження є актуальним і без сумніву перспективним.

2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими програмами

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, і її автор є виконавцем відповідних фрагментів НДР: 1. «Удосконалення методів діагностики та лікування хворих з окремими запальними та онкологічними захворюваннями вуха, носа та горла», № державної реєстрації РК 0117U006094, (2017-2021рр.); 2. «Розробка нових методів діагностики та лікування патології верхніх дихальних шляхів і вуха», № державної реєстрації 0118U006634, (2022 – 2026 рр.).

3. Новизна досліджень та одержаних результатів

В роботі дістали подальшого розвитку знання щодо патогенезу кіст верхньощелепного синуса. Вперше на основі визначення вмісту RANKL в тканинах кістки доведено їх одонтогенний генез на етапі відсутності деструктивних змін в прилеглих зубах. Визначено граничний рівень RANKL в гомогенаті кіст – 51,50 пг/мкг білку, перевищення якого свідчить про присутність кісткового запалення в прилеглих до кістки ділянках, зокрема зубів. Було досліджено запальний інфільтрат стінок кістки в залежності від їх типу і встановлено що псевдокістки частіше мають одонтогенне походження.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Теоретичне значення виконаного наукового дослідження полягає в більш глибокому дослідженні кіст ВЩС з визначенням ролі кісткового запалення у їх формуванні. Автором було всебічно оцінена дана патологія, включаючи особливості рентгенанатомії альвеолярного відростка верхньої щелепи і детальний морфологічний, імуногістохімічний та імуноферментний аналіз біоптатів кіст.

5. Практичне значення результатів дослідження

Визначення вмісту рівня RANKL в тканинах кісти під час втручання, може бути застосоване у пацієнтів з кістами ВЩС для скринінгу на предмет наявності запальної патології у прилеглих зубах і необхідності у післяопераційному періоді стоматологічного дообстеження і лікування.

6. Основні матеріали і результати дослідження впроваджені в лікувальний процес отоларингологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №9» та навчальний процес на циклах спеціалізації та тематичного удосконалення на кафедрі оториноларингології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

7. Особистий внесок здобувача

Планування роботи, виділення основних ідей проведено автором разом з науковим керівником. Безпосередньо автором було проведено аналіз медичних карток ретроспективних пацієнтів і обстеження та огляд проспективних пацієнтів, участь в оперативних втручаннях та забір біологічних матеріалів.

Усі отримані дані були самостійно проаналізовані автором, статистично оброблені та представлені у кваліфікаційній роботі.

8. Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях

Матеріали дисертації висвітлені у 4 статтях: 3 статті в іноземному журналі, що індексується в базі даних Scopus, та 1 – у фаховому виданні, рекомендованому МОН України, також опубліковано 2 тез доповідей.

Основні положення дисертації обговорювались на науково-практичних конференціях: науково-практична конференція «Сучасні аспекти розвитку персоніфікованої медицини: виклики сьогодення і погляд у майбутнє» 01-02 листопада 2023 року, м. Київ, науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 5.0» 24 травня 2024 року, м. Київ.

9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

Дисертаційна робота Начеси Ярослава Сергійовича є оригінальною науковою працею. Перевірка даних дисертації і аналіз публікацій здобувача на плагіат не виявили порушень академічної доброчесності.

10. Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків, рекомендацій, котрі сформульовані у дисертації

Дисертація Начеси Ярослава Сергійовича базується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі та результатах досліджень, отриманих за допомогою методик, які є сучасними, високоінформативними та адекватними для вирішення поставлених завдань.

Методологічно кваліфікаційна робота побудована вірно, усі наукові положення і висновки дисертації цілком обґрунтовані, впливають зі змісту роботи.

Дослідження виконані у відповідності до вимог належної клінічної практики, що підтверджено висновками комітету з питань біомедичної етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 29.11.2021р.).

11. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Робота виконана у відповідності до вимог, що висуваються до праць такого рівня. Містить усі необхідні розділи, які структуровані у логічному порядку: анотацію двома мовами: англійською та українською, вступ, огляд літератури, матеріали та методи досліджень, розділи власних досліджень, узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки.

Анотація представлена двома мовами зі стисло викладеними результатами роботи.

У розділі «Вступ» обґрунтовано актуальність теми дослідження, сформульовано мету, завдання, визначені об'єкт і предмет дослідження.

У розділі «Огляд літератури» висвітлено сучасний стан проблеми, детально викладені сучасні погляди на етіопатогенез кістозних утворень верхньощелепного синуса і методи їх лікування. У завершенні цього розділу автор наводить невирішені питання з цієї проблеми, які є актуальними і перспективними напрямками дослідження на даний час.

У розділі «Матеріали та методи» представлено дизайн дослідження, характеристика хворих, детально викладені методики досліджень, які автор застосував у своїй роботі.

Представлена наукова база дослідження: результати ретроспективного обстеження 552 пацієнтів з ЛОР-патологією (дані КТ) та 117 – проспективно обстежених.

Розділ «Власні дослідження» 3, має 4 підрозділи. У підрозділі 3.1 «Рентгенологічні особливості розміщення кістозних утворень верхньощелепного синусу та їх зв'язок із патологією альвеолярного відростка верхньої щелепи» встановлено, що у пацієнтів з кістозними утвореннями ВЩС, які локалізуються в альвеолярній бухті, у 34% випадків спостерігаються рентгенологічні ознаки патології прекційних зубів верхньої щелепи. Крім того, при розташуванні кіст у нижніх відділах ВЩС, спостерігається суттєво частіше виступання коренів молярів та премолярів в порожнину пазухи (42,1%) та тонший шар кістки над ними, у порівнянні з тим де кісти локалізуються в інших ділянках ВЩС (18,7%). Виявлено, що середня товщина кістки над «проекційними» зубами у пацієнтів, у яких кісти розташовані на нижній стінці синуса, є достовірно меншою, ніж у пацієнтів з кістами, прикріпленими до інших стінок пазухи і відповідно становили $1,9 \pm 0,92$ мм та $3,4 \pm 1,09$ мм ($p < 0,05$).

У підрозділі 3.2 - «Морфологічні особливості кіст верхньощелепного синусу на основі дослідження окремих імуногістохімічних факторів запалення» викладено дослідження з моноклональними антитілами до CD3 і

CD68, які показали, що запальний інфільтрат в стінці ретенційних та псевдокіст представлений Т-лімфоцитами та макрофагами, при цьому щільність інфільтрації стінки псевдокіст Т-лімфоцитів суттєво вища у порівнянні з ретенційними- $2,6 \pm 0,24$ та $1,4 \pm 0,24$ бали ($p < 0,05$), тоді як для макрофагів - $2,0 \pm 0,31$ та $1,6 \pm 0,24$ бали ($p > 0,05$). А за результатами PAS-реакції встановлено, що епітелій ретенційної кісти переважно зберігає свою слизоутворюючу функцію навіть у випадку часткової метаплазії, в той час, як епітелій псевдокісти майже повністю її втрачає.

У підрозділі 3.3 «Роль запалення кісткової тканини та його маркеру RANKL в патогенезі формування кіст верхньощелепного синусу» встановлено, що активність кісткового запалення у пацієнтів з псевдокістами вища, ніж у пацієнтів з ретенційними кістами, усереднений рівень концентрації маркера запального ремоделювання кісткової тканини RANKL у стінках псевдокіст складає $71,7 \pm 31$ пг/мкг протеїну, а у ретенційних кістах – $32,2 \pm 5,1$ пг/мкг протеїну ($p < 0,05$).

У підрозділі 3.4 «Маркер резорбції кістки RANKL в діагностиці та лікуванні пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу» встановлено, що усереднений рівень RANKL в стінках кіст у пацієнтів із наявністю дентальної патології достовірно перевищував такий у осіб без ознак ураження глибоких структур зуба і становив відповідно $80,65 \pm 34,22$ пг/мкг протеїну та $33,10 \pm 4,35$ пг/мкг протеїну. Встановлено, що граничний вміст RANKL у тканинах стінки кісти ВЦС складає 51,50 пг/мкг протеїну, перевищення цього рівня свідчить про наявність у прилеглих до кісти ділянках верхньої щелепи процесів запального ремоделювання кістки.

Тож автором встановлено, що визначення підвищеного рівня RANKL у стінках кіст ВЦС під час їх видалення є ефективним методом діагностики ремоделювання прилеглої кістки верхньої щелепи та може бути маркером наявності одонтогенного запального процесу в синусі. Відповідно, тактика лікування пацієнтів з даною патологією може ґрунтуватися на результатах

визначення концентрації RANKL, що допоможе вчасно провести стоматологічне лікування та зупинити запальний процес в кістці.

Дисертація здобувача є завершеною науковою кваліфікаційною працею.

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

Робота написана грамотною українською мовою. В роботі виявлені поодинокі стилістичні помилки, проте це ніяк не впливає на її загальний зміст та розуміння. Робота є повноцінною науковою працею, що дає чіткі відповіді на поставлені мету та завдання, містить вичерпні висновки, які базуються на достатній кількості спостережень, що дозволило достовірно оцінити отримані результати.

Принципових зауважень до роботи немає, разом з тим є 4 запитання для дискусії, на які я хотів би почути відповіді дисертанта:

1. В чому практична цінність запропонованого скринінгу рівня RANKL в тканинах кістки, якщо забір матеріалу відбувається інтраопераційно?
2. Чи залежить частота виявляємості кіст верхньощелепного синусу від статі та віку пацієнтів у Вашому дослідженні, адже патологія зубів більш притаманна пацієнтам саме з віком?
3. Чи були рецидиви кіст після проведеного хірургічного лікування?
4. Чи відмічали Ви під час збирання анамнезу у хворих кістозні новоутворення інших органів (яєчника, щитоподібної залози, нирок тощо)

13. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Представлена дисертаційна робота Начеси Ярослава Сергійовича на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування та удосконалення післяопераційного лікування пацієнтів з кістозними утвореннями верхньощелепного синуса», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора. Шкорботуна В.О. в НУОЗ України імені П. Л. Шупика,

є завершеним ґрунтовним науковим дослідженням, в якому вирішено важливе науково-практичне завдання - підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів з кістами верхньощелепного синуса.

За актуальністю обраної теми дослідження, поставленими завданнями, об'ємом проаналізованого матеріалу, достовірністю висновків дисертаційна робота відповідає всім вимогам до оформлення дисертаційних робіт, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Начеса Ярослав Сергійович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

завідувач кафедри оториноларингології

Одеського національного медичного університету

доктор медичних наук, професор

Сергій ПУХЛІК



Голові вченої ради НУОЗ
України імені П. Л. Шупика
чл.-кор. НАМН України
професору Толстанову О. К.

ЗГОДА ФАХІВЦЯ

щодо введення його до складу спеціалізованої разової вченої ради
в якості **опонента** для проведення разового захисту дисертації з метою
присудження ступеня доктора філософії в НУОЗ України імені П. Л. Шупика

Я, **Пухлік Сергій Михайлович**, завідувач кафедри оториноларингології
Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук,
професор погоджуюсь бути введеним до складу разової ради НУОЗ України
імені П. Л. Шупика в якості **опонента** для проведення захисту дисертації
аспіранта **Начеси Ярослава Сергійовича** кафедри оториноларингології
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на
тему «Клініко-лабораторне обґрунтування та удосконалення післяопераційного
лікування пацієнтів з кістозними утвореннями верхньощелепного синуса» на
здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина з метою присудження ступеня доктора філософії».

3 вимогами 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, ознайомлений і стверджую що:

№	Обмеження	позначка
1.	НЕ є науковим керівником здобувача	+
2.	НЕ є керівником НУОЗ України імені П. Л. Шупика	+
3.	НЕ є співавтором наукових публікацій здобувача	+
4.	НЕ маю реального чи потенційного конфлікту інтересів щодо здобувача (зокрема, є його близькою особою) та/або його наукового керівника	+
5.	Не притягувався до академічної відповідальності за порушення академічної доброчесності, зокрема щодо позбавлення права участі у роботі спеціалізованих вчених рад відповідно до Законів України <u>“Про вищу освіту”</u> , <u>“Про наукову і науково-технічну діяльність”</u>	+
6.	Не працюю (працював) на керівних посадах у закладах, установах, організаціях, що незаконно провадять (провадили) свою діяльність на тимчасово окупованих територіях України	+
7.	володію мовою захисту дисертації в обсязі, достатньому для кваліфікованого проведення атестації здобувача	+
8.	отримав диплом доктора філософії (кандидата наук) більше ніж за три роки до дати утворення разової ради	+
9.	протягом календарного року як член разової ради брав участь не більш як у восьми захистах дисертацій	+

«05» Гравець 2025 р.

Сергій ПУХЛІК

