

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**о научной значимости диссертации Черняк Людмилы Анатольевны
«Комплексная оценка эффективности применения фотодинамической
терапии в хирургическом лечении флегмон челюстно-лицевой области
и шеи», представленной для защиты в совет по защите диссертаций
Д 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный
медицинский университет» по специальности 14.01.17 – хирургия**

На основании решения совета по защите диссертаций Д 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» (письмо от 29.09.2025) проведен анализ научной значимости диссертации Черняк Людмилы Анатольевны «Комплексная оценка эффективности применения фотодинамической терапии в хирургическом лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия. Анализу подвергнуты диссертация, автореферат диссертации, научные работы по теме диссертации. В результате установлено следующее:

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которой она представлена к защите

Диссертационная работа Черняк Людмилы Анатольевны «Комплексная оценка эффективности применения фотодинамической терапии в хирургическом лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи», на соискание учёной степени кандидата медицинских наук соответствует специальности 14.01.17 – хирургия и отрасли медицинские науки, по которой она представлена к защите (пункт 4 паспорта специальности 14.01.17 – хирургия, утвержденного Приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116).

Актуальность темы диссертации

Представленная диссертационная работа написана на тему, актуальность которой для практической медицины и в частности для гнойной хирургии не вызывает ни малейшего сомнения. Анализ литературных данных свидетельствует, что количество пациентов с гнойно – воспалительными заболеваниями в хирургических стационарах различного профиля неуклонно растет, достигая 30-40 % от всех госпитализированных. Аналогичная тенденция наблюдается и с госпитализированными в челюстно-

лицевые стационары. Следует отметить, что современная эмпирическая антибактериальная терапия не всегда позволяет получить желаемый результат лечения в силу выраженных нарушений местного и общего иммунного ответа организма пациента на возбудителей раневой инфекции, а также в связи с быстро меняющимися их свойствами. Научный поиск путей на повышение эффективности антибактериальной терапии позволил обосновать одно из таких направлений лечения раневой инфекции, как антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ). Были получены эффективные фотосенсибилизаторы нескольких поколений, определены их спектры поглощения и предложены пути активации фотохимической реакции. Так многолетние поиски оптимального фотосенсибилизатора для проведения АФДТ позволили создать ряд фотосенсибилизаторов производных хлорофила (хлорофиллипт, фотодитазин, радахлорин). К группе фотосенсибилизаторов производных хлорофила относится и препарат производственного научно-фармоцевтического центра РУП «Белмедпрепараты» – «Фотолон», который представляет собой молекулярный комплекс хлорина еб и поливинилпирролидона, который зарегистрирован и разрешен к клиническому применению Министерством здравоохранения Республики Беларусь и Министерством здравоохранения Российской Федерации в качестве средства для фотодинамической терапии злокачественных опухолей кожи и слизистых оболочек и их диагностики. В тоже время разработчики данного препарата (Т.П.Петров с соавт., 2007 г.) провели ряд пострегистрационных клинических исследований, направленных на расширение области его клинического применения и показали эффективность данного препарата при миопической макулопатии, инволюционной хориоидальной дистрофии, цервикальной интраэпителиальной дисплазии.

Исследованиями В.А.Дуванского (2003 г.), M.R.Hamblin (2004 г.), В.Т.Пальчука (2007 г.), В.С.Улащика (2012 г.) было установлено, что фотосенсибилизаторы (ФС) имеют способность селективно накапливаться в микробных клетках и поврежденных тканях, которые являются объектом для фотодинамического воздействия. Проведенные экспериментальные исследования (Смотрин С.М. с соавт., 2013 г) показали, что *in vitro* и *in vivo* растворы ФС (родамина, кумарина, нильского синего и хлорофиллипта) подавляют рост *Enterococcus faecalis* и *E.coli.*, а М. С. Hashimoto с соавт. (2012 г.), А.Merril с соавт. (2013 г.) подтвердили эффективность ФДТ при устойчивых к антибиотикам биопленок. В связи с этим многими авторами АМФДТ рассматривается как важное дополнение к антибактериальной терапии гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, поэтому оценка значения и эффективности АМФДТ в комплексном лечении флегмон

челюстно-лицевой области (ФЧЛО) и шеи после вскрытия и санации гнойного очага, направленных на улучшение результатов лечения имеет важное научно-практическое и социальное значение.

Таким образом, диссертация Черняк Людмилы Анатольевны «Комплексная оценка эффективности применения фотодинамической терапии в хирургическом лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи» по цели и решаемым задачам соответствуют приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021 - 2025 гг. по разделу «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 № 156 .

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Положения, выносимые на защиту, и основные результаты данного диссертационного исследования обладают достаточной степенью новизны, оригинальностью и практической значимостью:

1. Разработан эффективный метод лечения флегмон ФЧЛО и шеи с применением ФДТ отечественным фотосенсибилизатором хлоринового ряда «Фотолон».

2. Местное противовоспалительное действие ФДТ при флегмонах челюстно-лицевой области и шеи характеризуется высокими показателями завершенного фагоцитоза, ранним появлением фибробластов и эпителиальных клеток, как признаков активации регенераторных процессов и ранней эпителизации.

3. Доказано, что при ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотолон» при ФЧЛО и шеи наблюдается быстрое снижение микробной обсемененности ран, а к 7 суткам проводимого лечения микрофлора из ран не высевалась.

4. Установлено, что при ФДТ флегмон челюстно-лицевой области и шеи общий ответ иммунной системы пациентов и местная раневая реакция характеризуются выраженным сбалансированным ответом: снижение маркеров воспаления, восстановлением баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов и снижением активности воспалительного каскада.

5. Установлено, что применение ФДТ существенно сокращает сроки стационарного лечения пациентов, что доказывает экономическую целесообразность использования ее при ФЧЛО.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, основаны

на результатах рандомизированного, одноцентрового, сравнительного исследования с параллельными группами. Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала. Клиническое исследование было одобрено на заседании комитета по биомедицинской этике и деонтологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 6 от 22.11.2010). Все пациенты получили информацию о проводимом исследовании и дали письменное согласие на участие в нем.

В работе использованы современные клинические, цитологические, иммунологические, микробиологические методы исследования. Для анализа полученных результатов диссертант использовала стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica advanced 10 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q) и среды RStudio (с версией языка R 3.6) соответствующие требованиям статистического анализа в медико-биологических исследованиях.

Для экономической эффективности применяемого метода лечения применялся широко используемый в нашей стране анализ «затраты-эффективность».

В связи с вышеизложенным объективность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Все научные положения, выводы и рекомендации научной работы аргументированы и обоснованы.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость
результатов диссертации с указанием рекомендаций
по их использованию**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры оториноларингологии и глазных болезней «Совершенствование функционально-реконструктивной хирургии уха, верхних дыхательных путей, полости рта и шеи» (№ государственной регистрации 20121945, срок выполнения: 01.01.2012–31.12.2014), кафедры общей хирургии «Отдаленные результаты применения современных диагностических и лечебных технологий у хирургических пациентов» (срок выполнения: 01.01.2020–30.12.2024), утвержденная приказом ректора университета от 27.12.2019 № 496 и кафедры оториноларингологии и глазных болезней «Оптимизация лечения заболевания уха и верхних дыхательных путей с использованием новых лечебно-диагностических технологий» (срок выполнения: 01.01.2022–31.12.2026), утвержденная приказом ректора университета от 30.12.2021 № 51-Л (а/д).

Оппонируемая диссертация обладает высокой степенью новизны

научных результатов исследования. В ходе исследования впервые дана цитологическая оценка течения раневого процесса при ФДТ флегмон челюстно-лицевой области и шеи с применением ФС «Фотолон». Установлена быстрая смена фаз раневого процесса, с высокими показателями завершённого фагоцитоза, ранним появлением фибробластов и эпителиальных клеток, как признаков активации регенераторных процессов.

Доказано, что при ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотолон» при ФЧЛО и шеи наблюдается быстрое снижение микробной обсеменённости ран, а к 7 суткам проводимого лечения микрофлора из ран не высевалась.

Установлено, что при ФДТ флегмон челюстно-лицевой области и шеи общий ответ иммунной системы пациентов и местная раневая реакция характеризуется выраженным сбалансированным ответом: снижением маркеров воспаления, восстановлением баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов и снижением активности воспалительного каскада.

Предложен «Способ лечения флегмоны челюстно-лицевой области и шеи». Патент ВУ 18908, МПК А61В 17/00 (2006.01), А61N 5/067 (2006.01).

Разработана и внедрена в практику здравоохранения инструкция по применению: «Метод лечения пациентов с флегмонами челюстно-лицевой области и шеи» (рег. : № 010-0324 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.06.2024).

Высокая социальная значимость выполненной работы не вызывает сомнений, так как полученные результаты направлены на улучшение результатов лечения пациентов с ФЧЛО и шеи.

Экономическая значимость исследования заключается в том, что применение ФДТ в комплексном лечении ФЧЛО и шеи позволило сократить сроки стационарного лечения и получить общий экономический эффект на одного пациента 3092,67 BYN (цены на 2023 год).

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертационной работы опубликовано 28 научных работ. Из опубликованных работ: 7 статей соответствует п.19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (6,21 авторского листа), в том числе 2 статьи в моноавторстве (1,26 авторского листа); 1 статья в иностранном журнале (0,37 авторского листа). В сборниках научных трудов, материалах конференций – 18 статей (3,44 авторского листа) и 2 тезиса докладов (0,17 авторского листа). Получен 1 патент Республики Беларусь на изобретение (0,31 авторского листа), утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 1 инструкция по применению (0,16 авторского листа).

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Представленная диссертация изложена на 178 страницах компьютерного текста. Состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы, посвященной материалу и методам исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения, библиографического списка, который включает 327 источников. Из них 227 источников на русском языке и 100 – на английском языке. Список публикаций соискателя включает 30 публикаций. Диссертация иллюстрирована 24 рисунками и содержит 31 таблицу. Объем таблиц и иллюстраций составляет 26 страниц, приложения – 16 страниц. Каждая глава заканчивается выводами. Основные результаты научного исследования отражены в заключении.

Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертации. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к работам подобного типа.

Замечания по диссертации

Диссертационная работа Черняк Л.А. написана хорошим языком, легко читается, научные результаты и выводы обоснованы и понятны. В работе встречаются единичные орфографические ошибки (опечатки), которые не затрагивают сущности проблемы, которой посвящена диссертация.

Вместе с тем в ходе изучения материалов диссертационного исследования возникли вопросы:

1. При местном применении «Фотолона» наблюдался ли фототоксический эффект у пациентов с ФЧЛО и шеи при ФДТ?

2. Установленные изменения в показателях клеточного и гуморального иммунитета являются ли специфическими для разработанного метода ФДТ?

3. В 2007 разработчики «Фотолона» опубликовали результаты проведенных пострегистрационных клинических исследований, направленных на расширение области его клинического применения и показали эффективность данного препарата в офтальмологии при миопической макулопатии, инволюционной хориоидальной дистрофии, цервикальной интраэпителиальной дисплазии. Что надо сделать, чтобы данный препарат был разрешен для лечения гнойных ран?

По основным научным положениям, полученным результатам исследования и выводам принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, все указанные замечания не носят принципиального характера, они не влияют на

основные выводы и положения работы, и не снижают достоинства анализируемого диссертационного исследования.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Соискателем и руководителем диссертационной работы обоснованно выбрана актуальная тема исследования. Для достижения поставленной цели и решения определённых задач автором самостоятельно выполнен весь объём научных исследований, требующих высокого уровня научной и профессиональной подготовки. Диссертационная работа Черняк Л.А. свидетельствует о том, что автор умеет грамотно планировать и проводить научные исследования, анализировать полученные результаты, обосновывать и формулировать выводы и заключения. Анализ представленных диссертационной работы и автореферата, методического уровня её планирования и выполнения, позволяет заключить, что научная квалификация Черняк Л.А., в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия.

Заключение

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Черняк Людмилы Анатольевны «Комплексная оценка эффективности применения фотодинамической терапии в хирургическом лечении флегмон челюстно-лицевой области и шеи», является завершённой, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, посвящённой решению важной научной-практической задачи по повышению эффективности результатов лечения флегмон челюстно-лицевой области и шеи. По актуальности, новизне полученных результатов, объёму выполненных исследований, теоретической и практической их значимости, представленная диссертационная работа отвечает требованиям п.п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17 ноября 2004 года № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 190), а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия за:

➤ разработку «Метода фотодинамической терапии ФЧЛО и шеи» с отечественным фотосенсибилизатором «Фотолон», применение которого позволило избежать повторных оперативных вмешательств с ревизией гнойного очага (Fisher's exact test; $p=0,0005$). При этом у пациентов, получавших ПВМТ, повторное оперативное вмешательство с ревизией

гнойного очага потребовалось в 30 % случаев, а при лазерной терапии – в 6,7 % случаев;

➤ научное обоснование эффективности ФДТ на течение раневого процесса после вскрытия флегмон, характеризующееся сокращением сроков очищения ран от гнойно-некротических масс по сравнению с базовой ПВМТ ($W=9,908$; $p<0,0001$) и местной лазерной терапией ($W=9,964$; $p<0,0001$), а также сокращением сроков появления грануляций. Так при ФДТ на 7-е сутки лечения процент деструкции лейкоцитов снижался до 30 %, тогда как в группах сравнения этот показатель составил 80 % и 65 % соответственно. Высокие показатели завершённого фагоцитоза при ФДТ (98,5 %) свидетельствовали о создании оптимальных условий для регенерации тканей. Параллельно с положительной динамикой течения раневого процесса к 7-м суткам при ФДТ микрофлора из ран не высевалась. У пациентов, получавших ПВМТ, степень микробной обсеменённости снижалась с 10^5 – 10^6 КОЕ/т ($\lg \text{КОЕ/т}=6$ (6; 6)) до 10^3 – 10^5 КОЕ/т ($\lg \text{КОЕ/т}=4$ (3; 4)), ($\chi^2_r=67,291$; $df=3$, $p<0,0001$), а у пациентов, получавших лазерную терапию – до 10^2 – 10^3 КОЕ/т ($\lg \text{КОЕ/т}=3$ (2; 3)), ($\chi^2_r=86,868$; $df=3$, $p<0,0001$);

➤ доказательство преимущества ФДТ в комплексном лечении ФЧЛО и шеи в модуляции иммунного ответа и регуляции воспалительного процесса по сравнению с базовой ПВМТ и лазерной терапией. На 7-е сутки лечения индексы ЛТИ снизились на 42,6 % ($W=6,01$; $p=0,0001$), повышалось содержание $CD4^+$ Т-лимфоцитов в 1,2 раза ($W=4,36$; $p=0,006$), $CD19^+$ В-лимфоцитов на 12,5 % ($W=4,424$; $p=0,005$), уровня IgG на 68,4 % ($W=6,04$; $p<0,001$). Одновременно повышалась активность фагоцитоза: ФИ на 27,6 % ($W=5,27$; $p<0,001$) и ФЧ на 26,9 % ($W=8,08$; $p=0,001$), что свидетельствует о сбалансированной реакции иммунной системы пациентов на проводимую терапию;

➤ доказательство высокой медицинской и социальной значимости полученных результатов лечения, что привело к сокращению сроков стационарного лечения по сравнению с пациентами, получавшими только ПВМТ в 2,1 раза ($W=10,047$; $p<0,0001$) и в 1,4 раза ($W=9,095$; $p<0,0001$), по сравнению с пациентами, получавшими место лазерную терапию, и получить общий экономический эффект на одного пациента 3092,67 BYN (цены на 2023 год).

Полученные результаты в совокупности вносят существенный вклад в решение важной прикладной научно-практической задачи современной гнойной хирургии по повышению эффективности лечения ФЧЛО и шеи.

Даю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Официальный оппонент:

профессор 2-й кафедры хирургических болезней
учреждения образования

«Гродненский государственный
медицинский университет»,

доктор медицинских наук, профессор



С.М.Смотрин

20 октября 2025 года

Подпись С.М.Смотрин 
Специалист по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»
Семашко Е.Г.Семашко
«20» 10 2025г.