

Відзив

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора В.І.Поповича на дисертацію Шияна Сергія Петровича на тему «Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні риносинусити», подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія

Актуальність теми. Дисертаційна робота Шияна С. П. на тему «Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні риносинусити» присвячена актуальній проблемі сучасної оториноларингології, обумовленій поширеністю цього захворювання серед загальної популяції населення (0,5–4,3 %) та важкістю клінічного перебігу з високою ймовірністю ускладнень. Ця патологія характеризується поліпозною трансформацією мукозального епітелію, як наслідок хронічного запального процесу слизової оболонки носа. Незалежно від етіологічного фактору найбільш пріоритетним патогенетичним чинником у розвитку цього захворювання є запальні зміни у слизовій оболонці носа, які характеризуються переважно еозинофільною інфільтрацією та супроводжуються неспецифічною активацією процесів ліпопероксидації та окисним стресом (ОС). Компенсаторним механізмом у цих процесах є антиоксидантний (АО) захист, недостатність якого, внаслідок неконтрольованої та тривалої активації вільно радикальних процесів, призводить до посилення ОС, на тлі чого посилюються тканинні розлади.

Тому, комплексна оцінка процесів ліпопероксидації та АО-захисту на місцевому та організменному рівнях дозволить сформувати більш чіткі уявлення стосовно біохімічних особливостей патогенезу поліпозного риносинуситу (ПРС) для удосконалення комплексних підходів, направлених на цілеспрямовану, патогенетично обґрунтовану корекцію гомеостатичних порушень при даному захворюванні, які до теперішнього часу не вивчені.

В зв'язку з цим, актуальність дисертаційної роботи Шияна С. П., яка присвячена вивченню саме цих питань є актуальною як в теоретичному плані, так і важливою для практичної охорони здоров'я.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше встановлено, що у хворих з поліпозним риносинуситом розлади процесів ліпопероксидації та компенсаторної ефективності низькомолекулярної, міжклітинної і ферментативної ланок системи АО-захисту у поліпозній тканині та у периферичній крові (ПК) залежать від цитогістологічного типу поліпу.

Доведено, що у 89,8 % хворих клінічні прояви ПРС достовірно асоційовані із еозинофільною інфільтрацією поліпів та із збільшенням рівня активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) та 4-гідроксиноненалів (4-HNE), активацією каталази еритроцитів (Е-КАТ), зниженням рівня інтегрального інтегрального фактора антиоксидантного стану ФАОС крові. При асоціації поліпозу з нейтрофільною інфільтрацією характерно достовірне підвищення продукції 4-HNE, підвищення активності цинк/мідної супероксиддисмутази (Zn/CuСОД) і Е-КАТ та збільшення рівня інтегрального ФАОС. При цьому активність Е-КАТ та рівень церулоплазмiна (ЦП) крові значимо корелює із рівнем 4-HNE поліпозної тканини.

Встановлено, що гіперпродукція ТБК-АП та 4-HNE, яка асоційована із недостатністю Е-КАТ та АО потенціалом крові достовірно відрізняється у хворих з поліпозом та гіпертрофією слизової оболонки носа, що визначає глибину гомеостатичних розладів при цій нозології та неефективність її лікування.

Знижений рівень АО-захисту у крові на тлі активації Zn/CuСОД, збільшення рівнів глутатіона відновленого (ГВ), ЦП та ТБК-АП у хворих на 27–30 добу після поліпотомії у 15,9 % випадків призводить до рецидиву ПРС на 12-й місяць.

Застосування у комплексній терапії хворих після поліпотомії АО препаратів вже на 27–30 добу призводить до стабілізації рівнів 4-HNE, ГВ, активності Е-КАТ та ФАОС у ПК, що підвищило ефективність базової терапії препаратом на основі мометазону фууроату та знизило вірогідність виникнення рецидиву поліпозу на 20 % відносно групи пацієнтів із базовою терапією.

Застосування препаратів з АО дією у комплексній терапії хворих на

хронічний ПРС призводить до гальмування процесів ліпопероксидації, сприяє поліпшенню компенсаторного низькомолекулярного, зовнішньоклітинного та ферментативного АО-захисту протягом 12-ти місячного терміну лікування та суттєво знижує вірогідність відновлення процесів поліпозного переродження назальних тканин, що зумовлює необхідність включення цих препаратів в терапевтичну схему післяопераційної реабілітації хворих на ПРС.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

В дисертаційній роботі проведено наукове та практичне дослідження важливої задачі сучасної оториноларингології – підвищення ефективності лікування хронічного поліпозного риносинуситу.

Отримані результати дозволили оцінити значення біохімічних порушень процесів ліпопероксидації та низькомолекулярної, міжклітинної та ферментативної ланок АО-захисту у патогенезі ПРС як на тканинному, так і організменному рівнях при урахуванні змін вмісту прикінцевих продуктів ліпопероксидації з карбонільними групами та рівнів ЦП, ГВ, активності АО ферментів та інтегрального ФАОС. Визначення рівнів ТБК-АП, 4-ННЕ, активності Zn/CuСОД у ПК та розрахунок значення ФАОС дозволять поліпшити диференційну діагностику ПРС, а за активністю Е-КАТ та рівнем ЦП крові можна судити про інтенсивність поліпозної трансформації. Використання комплексу біохімічних показників – 4-ННЕ, Е-КАТ, ЦП та розрахункового ФАОС дозволять спрогнозувати ефективність терапевтичних схем на етапі післяопераційного лікування хворих на ПРС.

Застосування курсу препаратів з АО дією дозволило підвищити ефективність базового лікування, що знизило виникнення рецидивів ПРС на дванадцятий місяць після поліпотомії на 20 %.

За результатами роботи розроблено спосіб визначення патогенетичного чинника у виникненні поліпозних риносинуситів (патент України на корисну модель № 98009 від 10.04.2015 р. «Спосіб визначення патогенетичного чинника у виникненні поліпозних риносинуситів»).

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

Дисертаційна робота Шияна С. П. на тему «Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні риносинусити» виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на великому клінічному матеріалі, даних ґрунтовних лабораторних досліджень та статистичного аналізу.

Автором проаналізовано результати лікування 128 пацієнтів хворих на продуктивний риносинусит, а також 13 практично здорових осіб. Особисто зібрані клінічні матеріали, виконані клініко-лабораторні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх аналіз, сформовані основні теоретичні та практичні положення дисертації, що виносяться на захист.

Застосовані в дисертації методи дослідження адекватні поставленим завданням, вони є сучасними і високоінформативними. Статистична обробка наукового матеріалу проведена коректно, підтверджена достовірність отриманих результатів. Назва дисертації цілком відповідає її змісту. Всі головні наукові положення дисертації висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних, є об'єктивно обґрунтованими, чітко сформульованими, містять нові важливі наукові та практичні узагальнення та являються логічним підсумком проведених досліджень.

Тому обґрунтованість і достовірність положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Основні фрагменти дисертаційної роботи висвітлені у 4 наукових публікаціях в рекомендованих ДАК МОН України фахових виданнях. Крім того автор має 1 публікацію у закордонному профільному виданні, 2 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель.

У опублікованих статтях повністю викладено всі дані клінічних,

лабораторних та експериментальних досліджень, які мають закономірні висновки, аргументовані узагальнення і практичні рекомендації.

Автореферат написаний у відповідності до змісту дисертаційної роботи і повністю відображає суть її основних положень, актуальність, новизну та висновки.

Оформлення дисертації та її структура.

Дисертація викладена державною мовою на 129 сторінках машинопису. Складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень та трьох глав власних досліджень, заключення, висновків, списку літератури, що включає в себе 157 найменувань джерел: 60 – кирилицею та 97 – латиницею. Робота ілюстрована 15 таблицями, 21 рисунком.

У "Вступі" до дисертації автор показує актуальність вибраної ним теми, дає загальну характеристику проблеми поліпозного риносинуситу та питань вивчення стану ліпідного та антиоксидантного гомеостазу при цій патології, обґрунтування необхідності розробки вибраного напрямку дослідження. Дисертант аргументує наукову новизну та практичну значимість роботи та важливість впровадження її результатів в практику охорони здоров'я.

Метою представленої дисертаційної роботи було підвищити ефективність лікування поліпозного риносинуситу шляхом застосуванням антиоксидантної терапії з урахуванням змін процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в поліпозній тканині та крові. Відповідно до мети сформульовано 5 коректних завдань, відповіді на які дадуть змогу вирішити поставлену мету. Визначені об'єкт, предмет та методи дослідження.

В розділі 1 - огляді літератури, викладеному на 24 сторінках та розділеному на дві три глави, автором проведений критичний аналіз основних літературних даних, що стосуються епідеміології, діагностики, лікування поліпозного риносинуситу та впливу порушення ліпідного та антиоксидантного гомеостазу на можливе формування патології, що вивчається. Переконливо показано, що сучасні методи лікування, включаючи функціональну ендоскопічну синус хірургію носять по своїй суті симптоматичний характер, оскільки позбавляючи хворого від проявів хвороби не перериває

патогенетичний ланцюг захворювання і тому суттєво не впливає на тривалість ремісії поліпозу, який як відомо, рецидивує більш як у 70% випадків.

Важливим висновком огляду є заключення, що порушення ліпідного гомеостазу та антиоксидантного захисту можуть мати важливий вплив на процеси рецидивування поліпозу, проте даних, що безпосередньо це підтверджують, у літературі не виявлено. Тому для того, щоб допомогти пацієнтам жити довше та краще, необхідно шукати більш ефективні методи лікування, які варто розглядати з позицій комплексного лікування оскільки більшість із варіантів монотерапії в такій клінічній ситуації носять симптоматичний характер, тому мало ефективні.

Традиційно другий розділ дисертаційної роботи присвячений матеріалам та методам дослідження і викладений на 10 сторінках. Автор приводить характеристику обстежених хворих, а також описує застосовані клінічні, лабораторні, морфологічні та радіологічні дослідження. При цьому, особливу увагу приділено як клінічним, так і пара клінічним методам визначення стану ліпідного та антиоксидантного гомеостазу. Приведені методи статистичної обробки інформації.

Третій розділ – патогістологічні особливості поліпів хворих на поліпозний риносинусит, викладений на 5 сторінках.

Виявлено, що у обстежених хворих ПРС клінічно проявлявся у 38,8 % випадків у вигляді двобічного поліпозного етмоїдиту, у 30,6 % – двобічного поліпозного гаймороетмоїдиту, у 20,4 % – однобічного поліпозного етмоїдиту, у 10,2 % – однобічного антрохоанального поліпозу.

У 89,8 % (у 66,3 % у чоловіків та у 23,4 % у жінок) від загальної кількості обстежених назальні поліпи були інфільтровані як виключно еозинофілами, так і еозинофілами у поєднанні з лімфоїдними клітинами. Причому 32,7 % з усіх обстежених мали хронічний двобічний еозинофільний поліпозний етмоїдит. Нейтрофільна інфільтрація назальних поліпів фіксувалась лише у 10,2 % випадків, що дозволило розділити усіх досліджених на дві підгрупи в залежності від патогістологічного різновиду поліпу

Четвертий розділ присвячений дослідженню стану окисно-

відновлювального гомеостазу у назальних поліпах та периферичній крові хірургічних хворих на поліпозний риносинусит, розділений на дві глави і викладений на 12 сторінках. Розділ є одним з кращих в дисертаційній роботі, оскільки є ключовим у підтвердженні концепції дослідження.

За даними біохімічних досліджень стану процесів ліпопероксидації знайдені статистично значимі зміни рівнів окислених ліпідів з карбонільними групами – ТБК-АП та 4-HNE у ПК усіх хворих на хронічний ПРС відносно контролю та групи порівняння. Причому у хворих з еозинофільним типом назальних поліпів рівень цих продуктів у ПК був достовірно найвищим відносно контрольної, групи порівняння та хворих з нейтрофільним поліпозом. У назальних поліпах у них фіксувався збільшений рівень 4-HNE, як відносно групи порівняння, так і групи з нейтрофільним типом поліпів, що є свідченням інтенсифікації процесів ліпопероксидації. Тому збільшений рівень 4-HNE може розглядатися як один з патогенетичних факторів еозинофільного ПРС та характеризувати глибину й інтенсивність поліпозної трансформації.

При дослідженні стану міжклітинної, низькомолекулярної та ферментативної ланок системи АО-захисту виявлено, що усі хворі з назальним поліпозом, не залежно від його типу мають зміни характерні для недостатності АО потенціалу на тлі ознак запалювальної реакції в організмі. Причому достовірно суттєвіші зміни знайдені у групі хворих з еозинофільним ПРС, які мали низький рівень ГВ та збільшену активність Е-КАТ щодо контролю. Невід'ємною ознакою глибини гомеостатичних розладів, що відрізняло цих хворих від пацієнтів з нейтрофільним поліпозом були: активація Zn/CuСОД, збільшена активність Е-КАТ та знижений рівня АО потенціалу крові (ФАОС).

По збільшенню активності Zn/CuСОД та Е-КАТ у поліпозній тканині група хворих з еозинофільним ПРС також відрізнялась від хворих з ГР та нейтрофільним ПРС. А найвищий рівень ФАОС у поліпах поряд з найнижчим його рівнем у крові у цих хворих, у порівнянні з усіма іншими групами дослідження, є ознакою декомпенсації АО механізмів організму на місцевий патогенетичний осередок.

Виявлені зміни свідчать про те, що хронічний ПРС еозинофільного типу,

на відміну від нейтрофільного, обумовлюється не лише більш вираженими ознаками метаплазії назального епітелію та місцевим ОС, але й може бути безпосереднім наслідком вторинного імунодефіциту, який асоціюється із ендogenous інтоксикацією та пригніченням гуморального імунітету внаслідок недостатності мобілізації компенсаторних АО механізмів на рівні організму, що сприяє прологнації та поглибленню локальних деструктивних процесів.

На користь системності проявів хронічного ПРС еозинофільного типу свідчили дані кореляційного аналізу, які демонстрували появу статистично значимих зв'язків середньої сили у цих хворих між рівнями показників еритроцитарного та міжклітинного ензиматичного АО-захисту крові – Е-КАТ і ЦП та маркером ліпопероксидації – 4-HNE. Виявлені залежності, ймовірно, є доказом того, що при еозинофільній інфільтрації мукозального епітелію синусів БНП відбувається вивільнення переважно прозапальних та прооксидантних факторів, зокрема ліпідних, на тлі некомпенсованої персистенції місцевого інфекційно-запального подразника, що вимагає мобілізації системних детоксикаційних механізмів у відповідь на прооксидантні стимули.

П'ятий розділ присвячений ефективності антиоксидантних препаратів у комплексній терапії післяопераційних хворих на поліпозний риносинусит, є клінічною частиною роботи, викладений у двох розділах відповідно на 8 та 20 сторінках. Виявлено, що в п/о хворих основної та групи порівняння на 3–5 добу після оперативного втручання, незважаючи на додаткове застосування п/о АО терапії, фіксувалось збільшення рівнів карбонільних ліпідів – ТБК-АП та 4-HNE відносно нормальних значень, що пояснюється впливом патогенетичних факторів, поєднаних з операційною травмою. Застосування препаратів з АО-дією у групі порівняння сприяло тенденції щодо нормалізації рівнів карбонільних ліпідів, а у хворих після поліпотомії ці препарати більш ефективно контролювали рівень 4-HNE, який був у них нижчим, ніж у хворих на фоні лише базової терапії.

На 27–30 добу у всіх п/о хворих основної та групи порівняння на фоні додаткового застосування АО препаратів фіксувалась нормалізація вмісту ТБК-

АП у крові, а у хворих після поліпотомії – і більш стабільного маркера тканинної деструкції – 4-HNE.

Переконливим доказом на користь ефективності додаткової АО терапії у гальмуванні процесів ліпопероксидації було те, що на 12 місяць на фоні лікування АО препаратами у крові п/о хворих було стабілізовано рівні ТБК-АП та 4-HNE, в той час як у пацієнтів, які лікувались лише інтраназальними глюкокортикоїдними (ІГКС) препаратами, пул цих інтермедіатів у ПК значно зріс як відносно попереднього їх рівня (на 27–30 добу), так і щодо контролю.

На 12-й місяць спостереження у пацієнтів після поліпотомії, які лікувались лише інтраназальними стероїдними препаратами були наявні ознаки порушення регуляції окисно-відновлювального гомеостазу, характерні для хронічного ОС. У них фіксувались зниження рівня ГВ і активності Е-КАТ відносно контролю, що на тлі збільшення рівня ЦП та білокмодифікуючих продуктів ліпопероксидації є свідченням компенсаторної недостатності АО-захисту в організмі в цілому. З них у 6 пацієнтів проявились клінічні ознаки рецидиву поліпів проти одного з групи пацієнтів, яким до традиційної схеми були включені АО засоби, що у відсотковому відношенні склало 15,9 % від усіх досліджених пацієнтів відповідної групи.

Заключний розділ присвячений узагальненню отриманих результатів і є логічним підсумком та завершенням попередніх розділів власних досліджень. Із нього логічно формується глобальний висновок, що зміни процесів ліпопероксидації та ефективності АО-захисту у периферичній крові та поліпах у хворих на поліпозні риносинусити знаходяться в залежності від цитогістологічного типу поліпів, а ефективність застосування препаратів з антиоксидантною дією на етапі післяопераційного комплексного лікування цього захворювання є доведеною. Порушення ліпідного та антиоксидантного гомеостазу відіграє суттєву роль у генезі як виникнення, так і рецидивів поліпозного риносинуситу. Застосування препаратів, що нормалізують антиоксидантний гомеостаз, обґрунтовано глибокими лабораторними дослідженнями, а клінічний ефект полягає у підвищенні ефективності лікування вказаного захворювання. На підставі цих даних в розділі

представлені розроблені автором схеми післяопераційного лікування поліпозного риносинуситу. Особливо важливим є факт того, що розвиток рецидиву поліпозу починається фактично протягом першого місяця післяопераційного періоду, коли виявляються суттєві зміни ліпідного і антиоксидантного гомеостазу.

Логічним фіналом восьмого розділу є 6 висновків, які в цілому відображають вирішення всіх завдань, поставлених перед дослідженням.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Зауваження:

1. На стор. 6 вказано, що згідно статистичних даних тільки 1,02% пацієнтів складають частоту ХПРС, що є надто малим показником.
2. Як відомо із завдань дослідження, пацієнтам в післяопераційному періоді проводились оперативні втручання та призначалась певна післяопераційна і протирецидивна терапія. А в главі матеріалів і методів це лікування практично не представлене, а воно фактично покладено в основу роботи. Правда цей недолік компенсований в інших розділах роботи та в авторефераті.
3. На погляд рецензента поділ пацієнтів на різні типи поліпозу – еозинофільний та нейтрофільний без поділу пацієнтів на клінічні його типи - не зовсім логічний, оскільки як вказано автором у огляді літератури, нейтрофільний характер інфільтрації поліпів характерний для синдромального поліпозу: Картагенера, Янга, синдромі лінивих війок, муковісцидозі.
4. При описі морфологічної картини доцільно на мікрофото використати стрілки, чи якісь інші позначки. При аналізі матеріалу розділу 3 дана тільки описова характеристика мікропрепаратів, без кількісного обрахунку і виведення достовірності.
5. Інформація по препаратах і схемах лікування повинна бути представлена в главі матеріалів і методів, а не в п'ятому розділі «Ефективність антиоксидантних препаратів у комплексній терапії післяопераційних хворих на поліпозний риносинусит».
6. На стор.77 автор пов'язує високий рівень ГВ з фармакотоксичною дією ІГКС. На думку рецензента це некоректне пояснення, оскільки, як відомо, ІГКС

не надають системного впливу і пояснювати вказані зміни необхідно з використанням інших аргументів.

7. На с. 101 вказано, що домінуючим типом операцій була синус хірургія, однак у більшості пацієнтів проведена операція поліпотомія – що не відноситься до категорії синус хірургії.

8. У висновку 2 вказано, що патогенетичною ознакою ХПРС є збільшення вмісту ряду метаболітів. Доцільніше написати, що це є лабораторною ознакою якогось компонента патогенезу.

9. В тексті дисертації не дотримані вимоги по розмітці сторінок - практично у всіх розділах трапляються достатньо великі порожні поля, особливо по нижньому краю сторінки.

10. Дисертація, що рецензується має клінічний характер, тому доцільно було би у відповідних розділах представити кілька найбільш типових клінічних випадків.

11. В практичних рекомендаціях доцільні більш конкретні формулювання, оскільки вони мають бути зрозумілими для практичних лікарів. І антиоксидантну терапію рекомендувати проводити не для запобігання проявів ОС, а профілактики рецидивів ПРС.

12. В списку літератури вказані джерела із більш ніж 7 - 10 річною давністю.

Запитання:

1. В другому розділі у характеристиці хворих вказано, що пацієнти не мали алергологічного чи медикаментозного обтяження, а в той же час в огляді літератури вказується, що найбільш частою причиною поліпозу є сенсibilізація та непереносимість НПВС. Так які причини поліпозу були у пацієнтів?

2. До третього розділу: автором декларується, що у обстежених хворих ПРС мав хронічний перебіг, а поліпозна трансформація мукозального епітелію відбувалась на фоні хронічного запалення синусів. А чи є поліпоз з гострим перебігом? Що мав на увазі автор?

3. До четвертого розділу: автором доведено, що у пацієнтів із еозинофільним поліпозом, на відміну від нейтрофільного, на тлі активації місцевої прозапальної реакції та адекватній місцевій антиоксидантній системі

(АОС), мобілізація АО резервів організму в цілому залишається недостатньою. Як це співвідноситься з тим, що для нейтрофільного поліпозу все-таки характерна наявність тяжкої системної патології, де ураження носової порожнини є тільки складовим компонентом?

4. До п'ятого розділу: у тексті дисертації і в авторефераті вказані різні терміни лікування ІГКС: 6 і 12 місяців. Так яка все-таки тривалість лікування?

5. В комплексному лікуванні пацієнтів з ХПРС використовувались антиоксидантні препарати з відсутністю відповідних показів у інструкції. Які ж були покази для їх застосування?

6. Не зовсім зрозуміло із результатів, представлених в розділі, чи показана антиоксидантна терапія пацієнтам з нейтрофільним поліпозом?

7. Які підстави були для призначення АО терапії пацієнтам групи порівняння, адже ризик рецидиву у цій групі практично відсутній?

8. До заключного розділу: на с.103 вказано, що клінічні ознаки операційного стресфактору були відсутні, що підтверджувалось ЛОР оглядами. Що мав на увазі автор і які це ознаки?

9. У висновку 5 вказано, що виявлені зміни активності АО системи передували клінічним проявам рецидиву у 15,9% хворих. А що у інших хворих ці показники були нормальними і чому саме у 15,9%?

10. У висновку 6 вказано, що використання запропонованої схеми лікування сприяло зниженню кількості рецидивів поліпозу на 20%. Це із 15,9% хворих, чи якогось іншого числа?

Вищенаведені зауваження та запитання не є принциповими та не знижують значення проведеної автором роботи, а носять рекомендаційний характер.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Шияна Сергія Петровича на тему «Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні риносинусити» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі –

підвищення ефективності лікування поліпозного риносинуситу, що має суттєве значення для оториноларингології.

За актуальністю, рівнем досліджень і обсягом роботи, науковою новизною та практичним значенням дисертація відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» ДАК Міністерства освіти і науки України щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а її автору може бути присуджено ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри оториноларингології та
офтальмології з курсом хірургії голови та шиї
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет» МОЗ України
доктор медичних наук, професор

В.І. Попович