

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського професора Яшана Олександра Івановича

на дисертаційну роботу **Сребняк Ілони Анатоліївни** «Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих із передхолестеатомними станами та холестеатомною скроневої кістки», представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 у Державній установі «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка АМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 - оториноларингологія

Актуальність теми

Проблема діагностики та лікування хворих на хронічний гнійний середній отит (ХГСО), особливо з із передхолестеатомними станами та холестеатомною скроневої кістки, залишається однією з найважливіших в сучасній отології. Це пов'язано зі значним рівнем захворюваності, а також із складністю точної діагностики та реабілітації таких пацієнтів. Деструктивні явища, що відбуваються у скроневої кістці, можуть мати фатальний характер, що вимагає своєчасного розпізнавання та надання ефективної високоспеціалізованої допомоги. Єдиним ефективним методом лікування хворих на ХГСО є хірургічне втручання, але при значному прогресі технік і методик операції за останні роки всеж залишається високий відсоток невдалих результатів та рецидивів холестеатоми.

Сучасні методи обстеження хворих на ХГСО - спіральна компютерна (СКТ) та магніто-резонансна томографія (МРТ) набули широкого застосування, але у ряді випадків не дозволяють достовірно визначити межі та глибину процесу, а також необхідності повторного втручання при резидуальній холестеатомі чи мастоїдопластиці.

Остаточо невизначеним є питання патогенезу холестеатоми як основного руйнівника кісткової тканини. Така деструкція відбувається через дію специфічних субстанцій - ензимів, що вимагає детального вивчення ензимологічної активності холестеатоми, з визначенням характеристик, притаманних різним її формам та можливих вікових особливостей. Втягнення слабких місць барабанної перетинки з утворенням ретракційних кишень та подальшим неконтрольованим ростом та розвитком передхолестеатоми та холестеатоми є також предметом необхідних досліджень через відсутність систематизованих даних відносно деструктивного впливу ретракційних кишень на підлеглу кістку. Визначення ферментативної активності різних форм та стадій ретракційних кишень, передхолестеатоми та холестеатоми дозволить покращити своєчасність діагностики та раннє лікування таких пацієнтів, запобігатиме руйнівній дії ферментів на підлеглу кістку та розвитку ускладнень.

Пошук та визначення препаратів-інгібіторів, які могли б пригнічувати активність та деструктивний вплив холестеатоми на підлеглу кістку дозволить скоротити кількість ускладнень, необхідність та термін повторних операцій. Експериментальне вивчення впливу інгібіторів ферментів на ензиматичну активність холестеатоми в умовах *in-vitro*, з метою подальшого впровадження у клінічну практику, дозволить зменшити кількість рецидивів, а при їх виникненні, знизити активність чи ензиматично дезактивувати холестеатомний матрикс чим попередити деструкцію підлеглої кістки.

Тому, **мета** поставлена І.А.Сребняк: «Покращити діагностику та лікування хворих на хронічний середній отит з холестеатоною шляхом доповнення окремих аспектів патогенезу холестеатоми та передхолестеатомних станів на основі клініко-ензимологічних, ультраструктурних та інструментальних досліджень і розробки нових підходів до лікування», є актуальною і доцільною. Завдання висунуті дисертантом конкретні та відповідають головній меті дослідження, використані методики сучасні та інформативні, що дозволяють отримати об'єктивні дані про предмет дослідження.

Правильно визначено дисертантом **об'єкт дослідження**: хронічний епітимпано-антральний гнійний середній отит, хронічний туботимпанальний гнійний середній отит, хронічний секреторний середній отит; а також **предмет** дослідження: активність еластази, катепсину В, компонентів фібринолізу, трипсиноподібних протеїназ, калікреїну, слухова та вестибулярна функція у хворих на ХГСО та на хронічний середній отит з ретракційними кишнями, морфологічні та функціональні результати комплексного лікування у хворих на ХГСО із холестеатоною та хворих на хронічний середній отит із ретракційною кішенею.

Методи дослідження: клінічні, аудіометричні, вестибулометричні, радіологічні, електронно-мікроскопічні, біохімічні, мікробіологічні, статистичні дозволяють отримати об'єктивні результати про ефективність діагностики та лікування хворих із передхолестеатомними станами та холестеатоною скроневої кістки.

У назві дисертації скорочено відображений **об'єкт** дослідження: передхолестеатомні стани та холестеатома скроневої кістки, оскільки перерахувати всі нозологічні форм, за яких відбуваються вказані процеси не було доцільним. Відображено у назві і **метод, яким досягалась кінцева мета** - сучасні підходи до діагностики та лікування, оскільки в роботі відображені оригінальні розробки дисертанта.

Дисертаційна робота І.А.Сребняк є складовою частиною науково-дослідної теми ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», «Вивчити етіопатогенетичні аспекти розвитку холестеатоми середнього вуха», номер держреєстрації 0104U003601; «Розробити методи комплексного лікування хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатоною» номер держреєстрації 0107U002312;

«Удосконалити методи діагностики та лікування хворих на хронічний секреторний середній отит з ретракційними кишнями», номер держреєстрації 0110U000168.

Наукова новизна отриманих результатів викладена у правильній сучасній інтерпретації.

Дисертант вперше вивчила ензимологічну активність ретракційних кишень, які за наявності ознак неконтрольованості та порушеної здатності до самоочищення неминуче приводять до розвитку холестеатоми середнього вуха та руйнування підлеглої кістки.

Грунтуючись чисельними дослідженнями серед багатьох хімічних сполук І.А.Сребняк визначила біохімічний маркер активності холестеатомного процесу, застосування якого дозволяє прогнозувати перебіг патологічного процесу та встановлювати терміни хірургічного втручання. Активність катепсину В у секреті середнього вуха при інвазивній холестеатомі у 3,7 рази перевищувала аналогічний показник при інкапсульованій формі. У холестеатомному матриксі – цей показник перевищував подібний при інкапсульованій холестеатомі у 4 рази.

Дисертант уточнила наукові дані про ензиматичну активність різних форм холестеатоми скроневої кістки (вроджена холестеатома, холестеатома зовнішнього слухового ходу та інтрапірамідна холестеатома). Вона встановила, що активність калікреїна та еластази у холестеатомному матриксі при вродженій холестеатомі у 3,3 та 3,5 разів була нижчою, ніж активність цих ферментів у пацієнтів із набутою холестеатомою ($p < 0,01$). Аналогічна закономірність, відмічалася і в кістковій тканині обох груп пацієнтів. Встановлено також, що високий ензиматичний потенціал при холестеатомі зовнішнього слухового ходу та підлеглій кістковій тканині, достовірно не відрізнялися від такої при агресивній інвазивній холестеатомі середнього вуха. За наявності інтрапірамідної холестеатоми ензиматична активність відповідала її походженню: якщо вона була вроджена, то - неактивна, а набута - активна, агресивна.

Пошукач удосконалила спосіб хірургічного лікування хворих з ретракційними кишнями, шляхом використання щільного трансплантату для відновлення барабанної перетинки та прокладанням вентиляційної трубки під барабанним кільцем з метою подовженої вентиляції порожнин середнього вуха. Слід було вказати також, що дисертант також визначила ефективність удосконаленого метода, оскільки такі дані наведені в роботі.

І.А.Сребняк розробила схеми комплексного лікування хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою з включенням поліфункціонального інгібітора протеолітичної активності ферментів – апротиніну та інтерферону, а також визначила

значну ефективність розроблених схем у віддаленому періоді, порівнявши їх результати з наслідками відомих методів лікування.

Дисертант показала, що використання високорозрішуючої СКТ скроневих кісток у хворих при передопераційному обстеженню дозволяє оцінити стан важкодоступних неконтрольованих вузьких «темних місць» скроневої кістки, а в поєднанні з даними МРТ у режимі дифузійно зважених зображень дозволяє виявляти резидуальні холестеатоми у раніше прооперованих хворих з 98 % специфічністю. Це дало змогу отримати об'єктивні дані при оцінці віддалених результатів комплексного лікування і, в разі відсутності рецидиву, запобігло виконанню додаткової операції (second-look) з метою ревізії вуха на предмет холестеатоми.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає у доповненні окремих аспектів виникнення та патогенезу холестеатоми на основі клініко-ензимологічних, ультраструктурних та інструментальних досліджень.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці та впровадженні в практику нових схем комплексного лікування хворих на ХГСО з холестеатомою шляхом включення апротиніну та інтерферону (патент України на корисну модель № 51571 від 26.07.2010 «Спосіб лікування хронічного гнійного середнього отиту з холестеатомою»). Дисертант довела ефективність таких методик.

Пошукач запропонувала також новий спосіб діагностики ферментативної активності фіксованих форм РК та оригінальний спосіб лікування хворих з цією патологією і доведено його ефективність (патент Українина корисну модель № 85555 від 25.11.2013 «Спосіб лікування хворих на хронічний середній секреторний отит з ретракційними кишнями»).

Дисертант запропонувала також новий спосіб діагностики активності холестеатомного процесу шляхом визначення катепсину В у секреті середнього вуха. Метод може широко застосовуватись на другому етапі надання медичної допомоги в поліклініках та амбулаторіях. І.А.Сребняк розробила і впровадила в практику спосіб визначення як первинної так і резидуальної холестеатоми при поєднаному використанні високорозрішуючої СКТ скроневих кісток та МРТ в режимі дифузійно-зважених зображень. Автор визначила також, що у пацієнтів дитячого віку резидуальну холестеатому можна розпізнати без проведення СКТ скроневих кісток, лише при виконанні МРТ в режимі дифузійно зважених зображень. Результати дослідження впроваджені в лікувальну роботу відділу мікрохірургії вуха та отонейрохірургії ДУ «Інститут отоларингології ім.проф. О.С.Коломійченка НАМН України.

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

Дисертаційна робота І.А.Сребняк на тему «Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих із передхолестеатомними станами та холестеатомою скроневої кістки» виконана на сучасному науково-методичному рівні, базується на великому клінічному матеріалі, даних лабораторних досліджень та статистичному аналізі.

Всі матеріали дослідження оброблені за допомогою сучасних статистичних методів, що використовуються в медичних дослідженнях, а кількісна оцінка показників під час обробки результатів, в усіх без винятку розділах досліджень, дозволила пошукачеві обґрунтовано і достовірно формулювати положення роботи, висновки і давати рекомендації.

Робота ґрунтується на результатах обстеження та лікування 259 пацієнтів із холестеатомою скроневої кістки, серед яких - 196 мали ХГСО з набутою холестеатомою, 27 хворих з вродженою холестеатомою, 25 - з інтрапірамідною холестеатомою, 11 хворих з холестеатомою зовнішнього слухового ходу та 94 хворих на хронічний секреторний середній отити з різними формами ретракційних кишень. Кількість спостережень достатня, тому обґрунтованість і достовірність положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в авторефераті і опублікованих працях

Автореферат за обсягом і змістом відповідає вимогам ДАК України. Автореферат дисертації дає повне уявлення про методи виконання роботи, розробку нових підходів до проблеми та повністю відображає основи змісту дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 статей у фахових виданнях, з них 5 – в спеціалізованих журналах міжнародної наукометричної бази та в іноземних виданнях, 15 – у фахових науково-практичних виданнях, рекомендованих МОН України, з них одноосібно – 10, у співавторстві – 10, англійською мовою - 2, 2 патенти України на корисну модель та 10 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях. Основні положення дисертації були викладені на VII Міжнародній Конференції «Cholesteatoma & Ear Surgery» 2004 р. (Голандія); XXI Міжнародній конференції молодих вчених-оториноларингологів, червень 2004 р. (Санкт-Петербург, Росія); VIII Міжнародній Конференції «Cholesteatoma & Ear Surgery» 2008 р. (Туреччина); XVIII з'їзді оториноларингологів Росії, квітень 2011 р. (Санкт-Петербург, Росія); 7 Міжнародній конференції Delta Society of Otorhinolaryngology (DSORL) & Department of Otorhinolaryngology Faculty of Medicine, Tanta University (ORL-HNS, TU) січень-лютий 2015; конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-

оториноларингологів, присвяченій 75-річчю з часу заснування Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів (вересень-жовтень, 2013); XII з'їзді оториноларингологів України (травень, 2015).

Результати проведених досліджень обговорювались на засіданнях Вченої Ради ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України» та засіданнях товариства оториноларингологів м. Києва та Київської області.

Оформлення дисертації та її структура

Дисертація складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 7 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (369 посилань). Робота викладена державною мовою на 352 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 69 таблицями та 58 рисунками. У цілому роботу оформлено у відповідності до вимог ДАК МОН України.

У вступі автор правильно визначила медико-соціальну значимість проблеми, описала актуальність дослідження, вказала на невирішені питання, сформулювала мету, задачі, визначила об'єкт та предмет дослідження, описала наукову новизну та практичну значемість роботи. Задачі дослідження відповідають обраній меті.

Розділ 1, як і належить, присвячений огляду літератури. Він написаний на 31 сторінках, на основі значної кількості джерел інформації з різними поглядами на одну проблему. Огляд написаний в аналітичному плані, з нього чітко випливає необхідність проведення вказаного дослідження.

Розділ 2 присвячений матеріалу та методам дослідження, викладений на 21 сторінках, написаний повно, грамотно і складається з клінічної характеристики хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою та хворих на хронічний секреторний середній отит з ретракційними кишнями. Матеріал представлений у роботі, отримано при дослідженні та лікуванні 259 пацієнтів із холестеатомою скроневої кістки (196 пацієнтів з набутою холестеатомою, 27 – з вроджею холестеатомою, 25 – з інтрапірамідною холестеатомою, 11 з холестеатомою зовнішнього слухового хода та 94 пацієнтів на хронічним секреторним середніми отитом та різними формами ретракційних кішень. Усі пацієнти проліковані у відділенні мікрохірургії вуха та ото нейрохірургії ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМНУ». У розділі описано методики обстеження слухової та вестибулярної функцій вказаних хворих, методики електронно-мікроскопічного, біохімічного, дослідження активності протеолітичних ферментів та статистичної обробки результатів.

Розділ 3 присвячений опису показників ензиматичної активності у хворих на хронічний гнійний середній отит холестеатомою. Результати дослідження активності еластази, активності катепсину В у біологічних рідинах та перифокальних структурах

середнього вуха. Результати дослідження компонентів фібрінолізу в холестеатомі та перифокальних структурах середнього вуха; дослідження активності трипсиноподібних протеїназ протеаз у холестеатомі, ексудаті з вуха, холестеатомному матриксі та перифокальних структурах середнього вуха.

У розділі 4. надано опис нових підходів у лікуванні хворих на ХГСО з холестеатомою, стан слухової та вестибулярної функцій до та після комплексного лікування. В дослідях *in vitro* встановлено, що апротинін в дозі 100 АТрО на 96 % пригнічує активність калікреїну холестеатоми, на 98 % - кісткової тканини і 80 % слизової оболонки хворих на ХГСО. Активність калікреїну ексудату інактивується на 82 %, а еластази на 65 %. Ці дані послугували обґрунтуванням включення апротиніну до комплексного лікування хворих на ХГСО з холестеатомою. Автором розроблено три схеми комплексного лікування таких пацієнтів. Перша схема включала в себе інтраопераційне введення в операційну порожнину розчину апротиніна в дозі 2 мл (20 000 АТрО), друга схема - інтраопераційне введення розчину апротиніну, а після операції введення в операційну порожнину через дренажні трубки розчину апротиніну в дозі 1 мл (10 000 АТрО). У хворих із агресивною інвазивною холестеатомою застосовувалася третя схема, що включала в себе схему 2 з подальшим внутрішньом'язовим введенням 500 000 ОД розчину інтерферону протягом 7 діб.

Застосування розроблених автором схем комплексного лікування дозволило знизити відсоток розвитку рецидиву холестеатоми у хворих основної групи майже в три рази в порівнянні із даними хворих контрольної групи.

У розділі 5 наведені результати лікування хворих на хронічний секреторний середній отит з ретракційними кишнями. Вивчення активності ензиматичних систем в стінці ретракційної кишні та перифокальних структурах середнього вуха показало, що активність різних за специфічністю дії протеолітичних ферментів залежала від об'єкту дослідження - вона найменша в контрольованій, фіксованій, але здатної до самоочищення ретракційній кишні, у порівнянні неконтрольованою, фіксованою ретракційною кишнею без можливості самоочищення (передхолестеатома). Автором удосконалено методи хірургічного лікування хворих із фіксованими ретракційними кишнями, коли видаляється вся ретракційна кишня та підлеглої кістки, відновлюється барабанна перетинка з використанням щільного комбінованого аутоотрансплантату (аутофасціального та аутохрящового) та прокладається субанулярно вентиляційна трубка у сформованому кістковому тунелі під шкірою нижньої стінки зовнішнього слухового проходу. Аналіз результатів дослідження слухової та вестибулярної функції хворих до і після лікування показали високу ефективність розробленого дисертантом методу, що підтвердилось даними високорозрішуючої спіральної комп'ютерної томографії.

Розділ 6 присвячений опису клініко-лабораторних особливостей рідких форм холестеатоми: вроджена, холестеатома зовнішнього слухового ходу, інтрапірамідна холестеатома. При обстеженні 27 пацієнтів із вродженою холестеатомою у 81,5 % пацієнтів визначалась інкапсульована форма і у 18,5 % пацієнтів - інвазивна форма холестеатома. Всеж за візуальним виглядом холестеатоми не можливо достовірно визначити чи холестеатома вроджена, чи набута. Результати обстеження цих пацієнтів та даних біохімічних досліджень за вмістом калікреїну виявили меншу агресивність вродженої холестеатоми, ніж набутої. Дисертант пояснює явище деструкції підлеглих кісткових структур механічним тиском вмісту холестеатомного міхура, а не є наслідком ензиматичної активності холестеатомного матриксу, хоча дослідження такого тиску в роботі не наводить. Кількість пацієнтів із холестеатомою зовнішнього слухового ходу (11) всеж, на наш погляд, не достатня для оформлення висновку, та через рідкість патології такі результати мають право на життя.

У розділі 7 детально описані ультраструктурні особливості підлеглої кісткової тканини у хворих на ХГСО з холестеатомою та з ретракційною кишенею за даними електронної мікроскопії. Особливості кристалічної решітки кісткової тканини у хворих з холестеатомою. У хворих з інкапсульованою холестеатомою характерною була наявність остеобластів – клітин, які секретують кістковий матрикс та їх попередників - остеогенних клітин з чіткою ультраструктурною організацією ядра і цитоплазми. Нерідко виявлялися розрідження навколо зовнішньої ядерної мембрани. В той же час остеокласти інкапсульованої та інвазивної форм холестеатоми за своєю структурною організацією і активністю відрізнялись. Так, остеокласти інкапсульованої холестеатоми безпосередньо контактували з поверхнею кістки. Хроматин в ядрах розташовувався дифузно всією каріоплазмою і тільки невеличкі глибокі гетерохроматину виявлялись перинуклеарно. В ядрах остеокластів інвазивної холестеатоми виявлялася конденсація хроматину в перинуклеарному просторі, хаотичне розміщення колагену та уламків резорбованої кісткової тканини. Остеоцити в кістковій тканині інкапсульованої холестеатоми мали, як правило, нормальну будову, а в цитоплазмі інвазивної холестеатоми остеоцити мали витягнуту форму з деструктивними елементами.

Ультраструктурне дослідження різних видів та форм ретракційних кішень встановило атрофію lamina propria. У пацієнтів із клінічно визначеними фіксованими неконтрольованими кішнями та формуванням передхолестеатоми визначалися кератиноцити з кератинолітичною активністю в бік підлеглої кісткової тканини та ознаками запалення слизової оболонки. При проведенні кореляції із клінічними знахідками такі електронно-мікроскопічні характеристики більш вираженими були у пацієнтів із фіксованими неконтрольованими кішнями. Дисертант визначили характерні

ультраструктурні ознаки фіксованої контрольованої ретракційної кішені: розволокнення колагенових та еластичних волокон без явищ їх перериву. Фіксована неконтрольована кішеня характеризувалась наявністю рваних колагенових волокон, утворенням грануляційного валу з явищами активного ангиогенезу та проявами руйнування підлеглої кістки.

Розділ 8 містить дані про вікові аспекти холестеатоми середнього вуха. Для дітей, на відміну від дорослих, притаманна наявність товстої грануляційно зміненої слизової оболонки середнього вуха, значна деструкція кісткових структур, прилеглих до холестеатоми, більше виражене запалення, внаслідок чого спостерігали більший процент розвитку приглухуватості (53,8 % проти 29,5% у дорослих). Автором встановлено паралелізм між активністю та агресивністю холестеатомного процесу, особливо виражений у пацієнтів віком від 4 до 17 років, і активністю ферментів – калікреїну, нейтральних протеїназ, еластази, які здатні прямо або опосередковано руйнувати кісткові структури середнього вуха.

У розділі 9 викладені можливості використання спіральної комп'ютерної томографії та МРТ головного мозку при діагностиці первинної та резидуальної холестеатоми. При проведенні СКТ скроневих кісток для отримання найбільш інформативної проекції при оцінці стану «темних місць» скроневої кістки слід використовувати аксіальну проекцію для оцінки стану кісткового вічка слухової труби та початкових відділів її кісткового відділу, ретротимпанальних просторів, тимпанальної та лабіринтної частини каналу лицевого нерву. Коронарна (фронтальна) проекція є найбільш інформативною для оцінки стану переднього аттика, ділянки колінчастого вузла лицевого нерва, синодурального кута, перифаціальних та термінальних клітин при клітинній будові соскоподібного паростка.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення.

Необхідно звернути увагу на окремі недоліки дисертації, які ні в якій мірі не знижують цінності роботи. Більшість зауважень зроблена автору в усній формі та на сторінках рукопису, але на деяких варто зупинитись. Робота містить русизми (не «зовнішній слуховий прохід», а «хід»; в українській мові рідко використовуються «по», «при», «при наявності», а «за наявності» тощо), невдалі вислови та довгі речення, які важко зрозуміти.

Зауваження:

1. Не зрозуміло за якими критеріями автор розрізняла неконтрольовану ретракційну кішеню від зформованої холестеатоми середнього вуха.

2. За візуальним виглядом холестеатоми не можливо достовірно визначити генез холестеатоми (вроджена чи набута); відсутність перфорації барабанної перетинки не є переконливою вказівкою на вроджений характер захворювання.

3. Дисертант пояснює явище деструкції кістки у хворих з вродженою холестеатомою механічним тиском вмісту холестеатомного мішка на підлегли кісткові структури, а не наслідком ензиматичної активності холестеатомного матриксу, хоча дослідження такого тиску в роботі не наводить.

4. Кількість пацієнтів із холестеатомою зовнішнього слухового ходу (11), на наш погляд, не є достатнім для оформлення достовірного результату.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Підсумовуючи рецензію дисертації Сребняк І.А. «Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих із передхолестеатомними станами та холестеатомою скроневої кістки», її автореферату, а також праць, опублікованих за темою дисертації, можна зробити наступний висновок. Результати проведених досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.19 – оториноларингологія і є завершеною науковою працею.

Дисертаційна робота написана за традиційною, доступною до сприйняття формою, присвячена актуальній темі, виконана на високому методологічному рівні, з використанням достатнього фактичного матеріалу.

Дисертація відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент
доктор медичних наук, завідувач кафедри
оториноларингології, офтальмології та
нейрохірургії ДВНЗ «Тернопільський
державний медичний університет імені І.Я.
Горбачевського МОЗ України»

Д.мед.н., проф. О.І. Яшан