

## ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора КОВАЧ І.В. на дисертаційну роботу Попело Юлії Вікторівни «Оптимізація корекції порушень гомеостазу порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 221– стоматологія**

### **1. Актуальність теми дослідження.**

Відповідно до результатів наукових досліджень, висвітлених у фундаментальних і періодичних виданнях вказується на те, що останнім часом простежується стрімке зростання частоти злоякісних новоутворень у дітей різних вікових груп. На сьогоднішній день достеменно доведено, що наявність самих пухлин та цитостатичні препарати, які застосовуються для їх лікування, досить негативно впливають на стоматологічний статус, кількісні і якісні властивості ротової рідини, обумовлюючи, тим самим, виникнення небажаних побічних реакцій з боку органів та тканин щелепно-лицевої ділянки.

Зокрема, досить часто, хіміотерапія ускладнюється стоматотоксичністю, що обтяжує не тільки перебіг основного захворювання, а в значній мірі знижує і ефективність комплексного лікування. Тому на особливу увагу заслуговує, в першу чергу, вирішення тих питань, що стосуються вивчення патогенетичних механізмів виникнення ускладнень з боку органів та тканин порожнини рота, і які можуть формуватися на різних клінічних етапах спостереження за пацієнтами зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, адже стоматити, хейліти, гінгівіти значно погіршують їх самопочуття та якість життя.

На превеликий жаль, до тепер, в наукових розробках зустрічаються лише поодинокі відомості стосовно виваженої оцінки цих проявів у такої соціально значимої категорії хворих.

Не дивлячись на те, що сучасний розвиток медичної науки і безпосередньо клінічної онкології дитячого віку, дозволяють досягти стійкої ремісії у деяких хворих на гемобластози, то для пацієнтів зі злоякісними пухлинами різної анатомічної локалізації на даний час не існує чітких рекомендацій стосовно застосування у них певного обсягу лікувально-профілактичних заходів на рівні порожнини рота. Це і обумовлює актуальність обраного автором напрямку наукового дослідження.

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

Дисертаційна робота є фрагментом двох науково-дослідних робіт Української медичної стоматологічної академії «Удосконалити методи профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей із факторами ризику» (державний реєстраційний № 0111U006760) і «Інтегративно-диференційоване обґрунтування вибору оптимальних методик оперативних втручань та обсягу лікувальних заходів при хірургічній патології щелепно-лицевої ділянки» (державний реєстраційний № 0116U003821).

Здобувачка є співвиконавцем окремих фрагментів вказаних тем.

## **3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, практичних рекомендацій та їх достовірність.**

Ступінь обґрунтованості, достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій ґрунтуються на результатах аналітичного узагальнення літературних джерел інформації та на значному числі отриманих пошукувачем наукових здобутків під час виконання дисертаційного дослідження. Глибокий і всебічний аналіз клінічних та численних лабораторних досліджень дозволив вивчити порушення стоматологічного статусу, стану гігієни порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі застосування поліхіміотерапії в залежності від виду і регулярності проведення заходів по догляду за порожниною рота в динаміці комплексного лікування.

Попело Ю.В. вперше встановила, що застосування поліхіміотерапії при злоякісних захворюваннях абдомінальної локалізації призводить до зменшення розмірів привушних слинних залоз, ущільнення їх паренхіми та різноспрямованих змін показників гемодинаміки в межах їх мікроциркуляторного русла, більш значимих на період завершення II курсу ПХТ.

Дисертантка в своїй роботі показала, що у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання поліхіміотерапії відмічається порушення гомеостазу порожнини рота, що супроводжується зменшенням продукції ротової рідини та встановила взаємозв'язок між вираженістю змін показників гомеостазу порожнини рота та рівнем мінералізуючого потенціалу ротової в залежності від тривалості проведення хіміотерапевтичного лікування.

Автором вперше доведено, що застосування в клініці розроблених доповнень для супроводу поліхіміотерапії дає змогу попередити розвиток тяжких ускладнень на рівні порожнини рота, зменшити у відсотковому співвідношенні кількість випадків мукозиту та досягти більш легких форм його перебігу.

Доведена висока ефективність та науково обґрунтована патогенетична необхідність включення до складу комплексу лікувальних заходів у дітей зі злоякісними пухлинами гелів «Золех» та «Слюрем», призначених для догляду за порожниною рота.

Результати досліджень стоматологічного статусу, які провела дисертантка під час виконання роботи, встановили наявність хейліту у 100% обстежених на період завершення II курсу поліхіміотерапії, а також мукозиту у 73,9% випадках. Крім того було погіршення рівня гігієни порожнини рота та індекс Green-Vermillion в 2,4 рази перевищував висхідний показник, а значення РМА та РВІ зростали в 8,6 та 3,6 рази, відповідно.

Дисертантка вперше зробила висновок, що під впливом поліхіміотерапії відбувалося зменшення розмірів і об'єму привушних

слинних залоз в 1,5 рази та ущільнення їх паренхіми. В їх мікроциркуляторному руслі простежувалося зниження максимальної систолічної швидкості в 1,4 рази в крупних і в 1,2 рази в мілких судинах, а кінцева діастолічна швидкість в басейні мілких судин була вищою в 1,3 рази.

Вперше, на підставі всебічного і поглибленого аналізу результатів проведених біохімічних досліджень ротової рідини встановлено зниження в ній активності альфа-амілази в 2,8 рази та підвищення рівню молекул середньої маси в 1,5 рази.

Таким чином, вибір об'єктів і методів дослідження відповідає поставленій меті та завданням дослідження, що дозволяє зробити висновок про достовірність отриманих результатів, основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

#### **4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**

Отримані дисертантом дані є вагомим вкладом у вирішенні завдання підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, що отримують цитостатичне лікування, шляхом корекції порушень складових компонентів гомеостазу порожнини рота.

Проведені клініко-лабораторні дослідження мають теоретичне і практичне значення для клініки дитячої терапевтичної стоматології, онкостоматології, загальної онкології, функціональної діагностики.

Практикуючим лікарям-стоматологам запропоновано вивчати параметри деяких фізико-хімічних і біохімічних показників ротової рідини для встановлення вираженості ступеня порушень гомеостазу порожнини рота, що необхідно враховувати при визначенні обсягу комплексу лікувальних заходів і оцінки їх ефективності у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання поліхіміотерапії.

Запропоновані гелі для слизової рота при протокольному лікуванні дозволяють поліпшити гігієнічний стан порожнини рота, зменшити негативний вплив цитостатиків на привушні слинні залози, активізувати

мікроциркуляцію в їх басейні, покращити клітинний склад паротидного секрету та букального епітелію, підвищити швидкість саливації, покращити якісні властивості ротової рідини, стримати падіння мінералізуючого потенціалу, створюючи тим самим оптимальні умови для формування якості життя пацієнтів.

Отримані в ході виконання даної роботи результати дослідження впроваджені в клінічну практику дитячого онкогематологічного відділення Полтавської дитячої міської клінічної лікарні. Вони також використовуються в навчальному процесі на кафедрах: дитячої терапевтичної стоматології з профілактикою стоматологічних захворювань, дитячої стоматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава); дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; стоматології дитячого віку Вищого державного навчального закладу України «Одеський національний медичний університет»; дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань ПВНЗ «Київський медичний університет»; стоматології дитячого віку Ужгородського національного університету; стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології Харківського національного медичного університету; стоматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету.

Тому дану роботу слід визнати науково обґрунтованою і практично значимою, що відповідає запиту теоретичної та практичної стоматології.

#### **5. Оцінка змісту дисертації та її завершеності в цілому.**

Дисертаційна робота Попело Ю.В. викладена на 279 сторінках комп'ютерного тексту та побудована за традиційною схемою і складається із анотації, списку опублікованих праць за темою дисертації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку

використаних джерел та додатків. Список джерел літератури включає 270 всесвітніх і вітчизняних носіїв наукової інформації (180 кирилицею, 90 латиницею).

Таким чином, запланований Попело Ю.В. обсяг наукових завдань повністю виконано у відповідності до мети і вичерпно реалізовано.

## ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ

У “Вступі” сформульовані актуальність вибраного напрямку дослідження, сформульовані мета і завдання, наведено відомості про наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок здобувача, апробацію та публікації. Розділ написаний чітко, послідовно, переконливо. Матеріали дисертації мають наукову новизну, пріоритетність, результати досліджень становлять значне клініко-практичне значення. Всі компоненти вступу достатньо аргументовані.

*Зауважень до розділу не виникло.*

**Розділ 1 “Огляд літератури”** складається з чотирьох підрозділів, які достатньо повно представлені у вигляді аналізу наукової інформації з питання, яке вивчає дисертант. Кожен із підрозділів завершується коротким підсумком, де автор підкреслює ключові моменти, які в них висвітлені. В кінці розділу дисертантом зроблено закономірний висновок, що незважаючи на велику кількість та різноманіття запропонованих методик лікування слизової оболонки, на сьогоднішній день недостатньо інформації щодо нових принципів лікування порушень гомеостазу в ротовій порожнині у дітей, що приймають курс поліхіміотерапії.

Коротке резюме, яке наведене в кінці розділу, обґрунтовано наводить на думку про актуальність та необхідність проведення наукових пошуків в даному напрямку.

Написаний огляд літератури свідчить про достатню інформованість автора за даною науковою тематикою та вміння критично аналізувати літературні джерела.

*Особливих зауважень не виникло. Вважаю, що в окремому підрозділі доцільно було б проаналізувати існуючий досвід, структуру та ефективність запроваджених в провідних світових країнах методів супроводу хіміотерапії в дитячому віці.*

**Розділ 2 “Матеріали та методи дослідження”** складається із дев’яти підрозділів, присвячених висвітленню клінічних, лабораторних та статистичних методів дослідження. У розділі чітко наведена програма дослідження, наведені основні його етапи, об’єкти і предмет. В сукупності у всіх підрозділах даного розділу детально описані застосовані методи, підкреслена їх адекватність поставленим завданням, вказана інформаційна база та обсяг досліджень, які дозволяють об’єктивно оцінювати отримані клінічні результати, що дає змогу контролювати ефективність проведення лікувально-профілактичних заходів у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини.

*Зауважень до розділу не виникло.*

**У розділі 3 “Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини ”**, який складається з двох підрозділів, представлені результати досліджень клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які лікувалися відповідно протоколу надання медичної допомоги та отримували різні курси поліхіміотерапії. В розділі проілюстрована тематична історія хвороби, в якій встановлено підвищення інтенсивності карієсу зубів, погіршення гігієнічного стану порожнини рота, стійкі ознаки запального процесу в яснах, враження слизової оболонки.

Крім того, дані УЗД та УЗДГ вказують на помітне зменшення розмірів і об’єму привушних залоз, виникнення в них стійких реактивних змін і прогресуючих гемоциркуляторних розладів, а також простежується

зниження продукції паротидного секрету та спостерігається прогресуюча десквамація букального епітелію зі збільшенням кількості його зруйнованих форм, зафіксовано зниження швидкості салівації ротової рідини, рівня її рН та активності альфа-амілази, підвищення оптичної щільності і в'язкості.

*Особливих зауважень до розділу не виникло. Цінним та науково обґрунтованим є те, що в цьому розділі автор на основі клінічних та лабораторних досліджень зробив висновок про необхідність всебічного аналізу ситуації в ротовій порожнині у дітей, які приймають цитостатики, і це обумовлює необхідність проведення комплексу стоматологічних гігієнічних заходів з додатковим залученням лікувально-профілактичних засобів, які б в сукупності дозволили знівелювати виявлені порушення на рівні порожнини рота.*

**В розділі 4 “ Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які лікувалися з доповненнями”** представлено результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримували різні курси поліхіміотерапії відповідно протоколу надання медичної допомоги із додатковим залученням до складу комплексного лікування гелів для ротової порожнини. В результаті проведених досліджень дисертанткою було встановлено, що діти зі злоякісними пухлинами черевної порожнини потерпали від тяжких проявів мукозиту, виразкового гінгівіту, падіння секреторної активності слинних залоз та сухості в порожнині рота.

Всім дітям, які отримували курси поліхіміотерапії, призначали комплекс лікувальних заходів з доповненням, яке включало полоскання ротової порожнини розчинами антисептиків після кожного прийому їжі, 2-х-разову чистку зубів пастою “Біокальцій” за класичною методикою. Для підвищення секреторної активності слинних залоз вранці, через 10 хвилин після чистки зубів, на слизову оболонку порожнини рота наносити гель «Золех», а з метою підвищення мінералізуючого потенціалу ротової рідини ввечері, через 10 хвилин після чистки зубів, на слизову оболонку та зуби



пацієнтам необхідно було наносити гель «Слюорем». Додатково застосовувались препарати «Обліпіхова олія» та препарат Аевіт® з метою профілактики виникнення сухості і тріщин червоної облямівки губ та лікування хейліту.

В цьому розділі дисертантка показала, що в групі дітей, які отримували комплекс лікувальних заходів із розробленим авторським доповненням, вдалося покращити стоматологічний статус, зменшити кількість пацієнтів, які клінічно потерпали від тяжких проявів мукозиту, у них превалювали більш легкі форми хронічного катарального гінгівіту.

*Особливих зауважень до розділу не виникло. Розділ змістовний та логічний. В кінці розділу дисертантом представлено загальне заключення. Цікавим та переконливим у даному розділі є мікрофотографії мазків секрету привушної залози пацієнтів. Розділ досить вдало проілюстровано фотографіями пацієнтів в динаміці лікування. Однак деякі таблиці можна було б винести в додатки, а в розділ додати гістограми для покращення сприйняття поданого матеріалу.*

**В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** в певній послідовності приводиться узагальнення результатів клініко-лабораторних досліджень, які залишають місце для роздумів. Розділ підсумовує запропонований алгоритм лікування та пропонує практичне застосування лікувально-профілактичних заходів, спрямованих запобіганню виникнення ускладнень в ротовій порожнині у дітей зі злякисними пухлинами черевної порожнини, які отримували курси поліхіміотерапії.

*Особливих зауважень до розділу немає. Однак у розділі слід було б зробити порівняльний аналіз отриманих власних результатів дослідження в порівнянні з іншими науковцями, які працювали у даному напрямку.*

Загалом усі розділи дисертації вдало ілюстровано таблицями і рисунками, що є документальним підтвердженням проведених досліджень.

Робота виконана на актуальну тему дитячої терапевтичної стоматології із залученням достатнього фактичного матеріалу та використанням сучасних

і адекватних методик. Текст дисертації викладено літературною українською мовою.

**Висновки** відповідають змісту дисертації, отримані кінцеві результати вказують на необхідність широкого впровадження даних наукових розробок в клінічну практику.

**Практичні рекомендації** складено доцільно та логічно. Зауважень не викликають.

**Джерела** використаної літератури достатньо повні та відповідають темі проведених досліджень.

**Повнота опублікування результатів дисертації.** Результати дисертації Попело Юлії Вікторівни на тему «Оптимізація корекції порушень гомеостазу порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини» опубліковані у відповідності до вимог Наказу Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 23.09.2019 № 1220. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 4 статті у наукових фахових виданнях України, 3 – в іноземних виданнях (з них 1 публікація входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus); 1 патент України, 1 інформаційний лист, 1 нововведення; 7 тез у матеріалах науково-практичних конференцій. Опубліковані праці повністю охоплюють всі розділи дисертації.

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

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Попело Юлії Вікторівни «Оптимізація корекції порушень гомеостазу порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини» є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Загалом, дисертаційна робота має важливе наукове і практичне значення для клінічної медицини, і, зокрема, дитячої стоматології. Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації немає. Всі зауваження до роботи носять більш дискусійний, ніж принциповий характер і не знижують загального позитивного враження від проведеної роботи.

*У порядку дискусії пропоную дисертантці надати пояснення з наступних питань:*

1. Що спонукало Вас до виконання даної роботи, адже Вам довелося займатися з досить складними, в клінічному плані, пацієнтами?
2. Чому Ви обрали пацієнтів саме з пухлинами черевної порожнини?
3. Яка інформативність кольорової доплерографії і що вона дала Вам як клініцисту?
4. Як реагувала в часі, за даними ультразвукової діагностики, паренхіма привушних слинних залоз на хіміотерапевтичне лікування?
5. Чи плануєте Ви продовжувати роботу в даному напрямку, адже судячи з кількості Ваших доповідей на науково-практичних конференціях медичний загал проявляє значний інтерес до даного питання?

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Дисертаційна робота Попело Юлії Вікторівни «Оптимізація корекції порушень гомеостазу порожнини рота у дітей зі злюкисними пухлинами черевної порожнини», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – «Стоматологія» є самостійно завершеною працею, яка містить нові науково обґрунтовані результати, присвячені вирішенню однієї із актуальних задач дитячої терапевтичної стоматології – підвищенню ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей зі злюкисними пухлинами черевної порожнини, які отримують поліхіміотерапію за рахунок корекції порушень гомеостазу на рівні порожнини рота.

Робота виконана з врахуванням існуючих нормативних вимог. Обсяг клінічних спостережень, застосування сучасних високоінформативних методів дослідження, статистичної обробки отриманих результатів із залученням ліцензійної програми та використання традиційних методів дали змогу автору сформулювати наукові положення, висновки і практичні рекомендації.

Основні наукові напрацювання висвітлені у 17 друкованих працях, з яких 4 статті у фахових журналах рекомендованих МОН України, 3 – в закордонних виданнях із них 1 публікація входить до бази даних Scopus, 7 публікацій у вигляді тез в матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано рішення на деклараційний патент України, оформлено 1 інформаційний лист та 1 нововведення.

Фрагменти дисертаційної роботи озвучені на науково-практичних конференціях різного тематичного спрямування. Отримані результати впроваджені в клінічну практику і використовуються в навчальному процесі на профільних кафедрах ЗВО МОЗ України.

За своєю актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю

наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Попело Юлії Вікторівни «Оптимізація корекції порушень гомеостазу порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини» повністю відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40, Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженим Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – Стоматологія.

**Офіційний опонент,  
завідувачка кафедри дитячої стоматології  
ДЗ "Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України", доктор медичних наук,  
професор**

