ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Соколової Ірини Іванівни на дисертаційну роботу Попело Юлії Вікторівни «Оптимізація корекції порушень гомеостазу порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини», представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 221 – Стоматологія.

Актуальність теми. В Україні останнім часом прослідковується чітка тенденція до зростання кількості випадків онкологічних захворювань, в тому числі і серед дітей. Одним із обов'язкових і дієвих компонентів комплексного лікування злоякісних пухлин являється поліхіміотерапія, але основним негативним аспектом її використання є низька селективність та висока токсичність.

Поряд з очікуваним специфічним терапевтичним ефектом від її застосування вона супроводжується розвитком несприятливих побічних реакцій та виникненням небажаних наслідків на рівні органів і систем, в тому числі щелепно-лицевої ділянки. До сьогодні не існує єдиної думки про зворотність змін, які відбуваються після відміни хіміотерапевтичних препаратів, відсутні також переконливі порівняльні відомості і про характер порушень гомеостазу порожнини рота в динаміці лікування солідних новоутворень.

В сучасних наукових напрацюваннях у галузі медичних досліджень достатньо значна увага приділяється вивченню особливостям змін гомеостазу порожнини рота у осіб, які мають асоціативні зв'язки з соматичною патологією. Окрему зацікавленість у розвитку даного напрямку представляють дослідження, що стосуються пацієнтів онкологічного профілю, які отримують протипухлинне лікування.

Слід зауважити, що достатньо високий відсоток онкопацієнтів в період отримання поліхіміотерапії потерпають від стоматотоксичності. До таких чутливих анатомічних структур відноситься епітелій слизової оболонки порожнини рота, чим і обумовлена винятково висока частота розвитку побічних реакцій саме на її рівні.

В наукових періодичних джерелах представлено переважно дані щодо стану стоматологічного здоров'я на різних етапах спостереження у дорослих осіб, тоді як відомості стосовно стоматологічного статусу у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини досить обмежені, що і обумовлює актуальність даної наукової роботи.

Зв'язок робот з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом 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).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. До дисертаційного дослідження було залучено 48 хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини віком від 7 до 15 років, яким було проведено низку сучасних та інформативних досліджень у два етапи. А саме: *загально-клінічні* – для встановлення соматичного статусу і стоматологічного обстеження практично здорових дітей та хворих на злоякісні пухлини черевної порожнини; *функціональні*: ультразвуковий та доплерографія – для уточнення розмірів, структури та кількісних параметрів кровотоку в мікроциркуляторному руслі привушних слинних залозах, визначення їх секреторної активності; *цитологічний* – для дослідження клітинного складу паротидного секрету і букального епітелію з розрахунком його ядерно-цитоплазматичного

відношення і колонізаційної мікробної резистентності; *фізико-хімічні та біохімічні* – з метою вивчення кількісних та якісних змін параметрів ротової рідини; *статистичні* – для обробки отриманих цифрових результатів.

Отже, враховуючи те, що проведені Ю.В. Попело дослідження ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі й його комплексному аналізі, надані автором результати слід вважати обґрунтованими й вірогідними, а достовірність викладених в даній дисертаційній роботі наукових положень та висновків є незаперечною.

Наукова новизна одержаних результатів дисертаційної роботи вагома й загалом полягає у подальшому розвитку питань порушень 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 і представлена у 5 пріоритетних положеннях. Так, вперше встановлено, що застосування поліхіміотерапії при злоякісних захворюваннях абдомінальної локалізації призводить до зменшення розмірів привушних слинних залоз, що відбивається на її функціональному стані, особливо на період завершення ІІ курсу ПХТ. Вперше встановлено взаємозв'язок між зниженням секреторної активності привушних слинних залоз у осіб зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання поліхіміотерапії та підвищеною десквамацією букального епітелію зі зменшенням показника ядерно-цитоплазматичного відношення і зростанням ступеню колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота. Вперше встановлено, що у хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі отримання поліхіміотерапії відмічається порушення гомеостазу порожнини рота, що супроводжується негативними змінами її фізико-хімічних властивостей та біохімічних показників. Вперше було встановлено взаємозв'язок між вираженістю змін показників гомеостазу порожнини рота та рівнем мінералізуючого потенціалу ротової рідини у обстежених дітей в залежності

від тривалості проведення хіміотерапевтичного лікування. І, нарешті, вперше науково обґрунтована патогенетична необхідність включення до складу комплексу лікувальних заходів у дітей зі злоякісними пухлинами гелів для догляду за порожниною рота. Доведена раціональність їх сумісного застосування для підвищення ефективності лікування та покращення якості життя дітей в процесі отримання поліхіміотерапії. Наочним підтвердженням тому являється покращення гігієнічного стану порожнини рота, зниження проявів реактивних змін в привушних слинних залозах, активація кровотоку в їх судинному басейні, позитивні зміни в клітинному складі паротидного секрету, підвищення репаративної спроможності букального епітелію, стабілізація якісних властивостей ротової рідини і її мінералізуючого потенціалу. Це дало змогу попередити розвиток тяжких ускладнень ПХТ на рівні порожнини рота, зменшити у відсотковому співвідношенні кількість випадків мукозиту та досягти більш легких форм його перебігу.

Практичне значення отриманих результатів. 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 ПСЗ, активізувати мікроциркуляцію в їх басейні, покращити клітинний склад паротидного секрету та букального епітелію, підвищити швидкість салівації, 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 впроваджено в клінічну практику дитячого онкогематологічного відділення Полтавської дитячої міської клінічної лікарні. Вони також використовуються в навчальному процесі на 9 кафедрах вищих навчальних закладів Полтави, Одеси, Києва, Ужгорода, Харкова.

Апробація результатів дисертації та публікації. Основні положення дисертаційної роботи викладено й обговорено на 24 стоматологічних заходах різного рівня. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, із них 4 статті у вітчизняних фахових наукових журналах та 3 в іноземних виданнях (з них 1 публікація входить до міжнародної науковометричної бази даних Scopus), 7 тезисів у збірниках наукових праць. Отримано деклараційний патент, інформаційний лист, оформлено нововведення.

Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення. Дисертаційна робота викладена на 279 сторінках комп’ютерного тексту і складається із вступу, огляду літератури (розділ 1), описання об'єктів та методів дослідження (розділ 2), 2-х розділів власних досліджень (розділи 3 – 4), узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який включає 270 джерел (кирилицею – 180, латиницею – 90). Фактичні результати представлені в 26 таблицях та ілюстровані 19 рисунками.

У **«Вступі»** дисертації відображена інформація щодо актуальності роботи, зв’язку з науковою тематикою Української медичної стоматологічної академії. Також у вступі представлено мету й завдання дисертації, об’єкт, предмет та методи дослідження, викладено наукову новизну одержаних результатів та практичне значення проведених досліджень, надано інформацію щодо впровадження результатів дослідження, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційного дослідження та публікації. Актуальність роботи обґрунтована автором переконливо. Мета дослідження

чітко сформульована та відповідає рівню дисертацій, представлених на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Відповідно до мети поставлено 6 завдань для її виконання.

Усі складові вступу сформульовано доступно і зрозуміло.

Зауважень до вступу немає.

Розділ 1. Огляд літератури викладено на 31 сторінці і його матеріал структуровано на 4 підрозділи, перший з яких (1.1) присвячено статистичним відомостям щодо поширеності злоякісних захворювань серед дорослого і дитячого населення, та основним провокуючим чинникам, що впливають на їх виникнення, другий (1.2) – негативному впливу хіміотерапевтичних препаратів на організм, третій (1.3) – ролі складових компонентів гомеостазу порожнини рота у підтримці фізіологічної рівноваги організму і, нарешті, четвертий (1.4) – сучасним способам та методам корекції побічних ефектів та наслідків поліхіміотерапевтичного лікування. Викладена інформація є надзвичайно цікавою, сучасною, має переконливе резюме, але дані щодо статистичних показників злоякісних пухлин саме черевної порожнини доцільно було б розширити одночасно скоротивши загальний об’єм огляду за рахунок виключення інформації щодо дорослого населення та оптимізації відомостей про негативний вплив хіміотерапевтичних препаратів на організм.

Розділ 2 «Об'єкти та методи дослідження» викладено на 18 сторінках, ілюстровано 6 рисунками та 2 таблицями, розподілено на 9 підрозділів, у яких послідовно викладено інформацію щодо загальної характеристики клінічних груп (підрозділ 2.1), загально-клінічних та стоматологічних методів обстеження хворих (підрозділ 2.2), ультразвукового дослідження привушних слинних залоз та доплерівського картування (підрозділ 2.3), вивчення швидкості салівації та секреторної активності привушних слинних залоз (підрозділ 2.4), цитологічного дослідження паротидного секрету та букального епітелію, визначення ядерно-цитоплазматичного відношення в клітинах букального епітелію (підрозділ

2.5), оцінки колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота (підрозділ 2.6), вивчення фізико-хімічних та біохімічних властивостей ротової рідини (підрозділ 2.7), методики лікування хворих із солідними пухлинами черевної порожнини (підрозділ 2.8) та статистичної обробки отриманих результатів досліджень (підрозділ 2.9).

Зауваження до розділу. Доцільно було б надати характеристику складових компонентів та властивостей гелів, що введені до складу лікувально-профілактичного комплексу. Можливо, дані щодо розподілу хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини в залежності від віку та статі за 10 років та розподіл хворих в залежності від нозологічної форми захворювання та статі краще було б перенести до розділу 3.

Розділ 3 Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини» займає 45 сторінок, ілюстрований 11 рисунками, 12 таблицями, має 2 підрозділи, у яких викладено результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які лікувалися відповідно протоколу надання медичної допомоги та отримували І курс поліхіміотерапії (підрозділ 3.1) та ІІ курс полі хіміотерапії (підрозділ 3.2). Проведені дослідження свідчать про підвищення інтенсивності карієсу, погіршання гігієнічного стану порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі проведення цитостатичного лікування, що призводило до формування стійких ознак запального процесу в яснах, появи та враження її слизової. А дані ультразвукової діагностики вказують на помітні дистрофічні зміни привушних залоз, виникнення в них стійких реактивних змін і прогресуючих гемоциркуляторних розладів в басейні їх розташування, що обумовлює стенотичні зміни в стінках судин, зниження продукції паротидного секрету. Спостерігається прогресуюча десквамація букального епітелію зі збільшенням кількості його зруйнованих форм, поява нейтрофілів та посилення ступеню контамінації їх мікроорганізмами. Клінічними паралелями зазначених змін є зниження швидкості салівації

ротової рідини, рівня її pH та активності альфа-амілази, підвищення оптичної щільності і в'язкості, прогресуюче падіння мінералізуючого потенціалу на тлі зменшення вмісту Са і Р та зниження кальцій-фосфорного коефіцієнту.

На період завершення ІІ курсу поліхіміотерапії у 100% обстежених встановлено наявність хейліту, у 73,9% випадках – мукозиту вже розвиненого ступеню. Індексна оцінка гігієни порожнини рота та стану тканин пародонта демонструє погіршення рівня гігієни та суттєве зростання явищ запалення тканин пародонта.

Зауважень до розділу за суттю немає. До технічного зауваження можна віднести доцільність додаткового структурування підрозділів на пункти в залежності від проведених досліджень.

Розділ 4 «Результати клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які лікувалися з доповненнями» викладено на 46 сторінках, ілюстровано 12 таблицями та 2 рисунками, розділено на два підрозділи. Так, підрозділ 4.1 присвячено результатам клінічного та лабораторного обстеження хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримували І курс поліхіміотерапії відповідно протоколу надання медичної допомоги із додатковим залученням до складу комплексного лікування гелів для ротової порожнини, а підрозділ 4.2 – таким же результатам на ІІ курсі полі хіміотерапії.

Проведені дослідження дозволили дійти висновку, що не дивлячись на значне порушення соматичного стану на час завершення ІІ курсу поліхіміотерапії додаткове залучення до складу протокольного лікувально-профілактичного комплексу у хворих зі злоякісними пухлинами черевної порожнини доповнень дозволило, в певній мірі, покращити мікроциркуляцію в басейні привушної слинної залози, активізувати її функціональну спроможність та зменшити ступінь вираженості десквамації букального епітелію і його контамінації. Також вдалося досягти нормалізації фізико-хімічних показників ротової рідини й суттєво покращити її біохімічний потенціал. Вищезазначене дозволило знизити в 1,5 рази кількість пацієнтів, у

яких було виявлено хейліт, і в 4,2 рази – мукозит. А показники індексів гігієни, PMA і PBI стали нижчими в 1,6; 1,9 і 1,4 рази, відповідно.

Зауважень до розділу немає. До побажань можна віднести доцільність наведення клінічних фото пацієнтів, до протокольного лікування яких було залучено додаткові лікувально-профілактичні засоби, що в сукупності дозволили знівелювати виявлені порушення на рівні порожнини рота.

В останньому розділі **«Узагальнення отриманих результатів»,** що викладений на 25 сторінках, наведено обґрунтований підсумок дисертаційної роботи. Авторка зуміла вдало узагальнити та інтерпретувати отримані наукові дані, але на жаль, немає порівняння із результатами досліджень інших науковців.

Висновки (їх 6), ґрунтуються на даних детального аналізу результатів проведених досліджень, відповідають меті та всім поставленим завданням, а також сучасним вимогам до їхнього оформлення.

Викладені дисертантом **практичні рекомендації** відображають прикладний зміст дисертації та доступні для практичної реалізації.

Список використаних джерел літератури містить 270 джерела (з них кирилицею – 180, латиницею – 90), які є інформативними та відповідають основному змісту дисертації. Але є значна частка літературних джерел, датованих до 2009 року (28%).

Згідно існуючих вимог у додатках дисертації розміщено список публікацій за темою дисертації (додаток А), апробації результатів дослідження (додаток В), надано патент на корисну модель (додаток С). У додатках D і Е надано виписки з тематичних історій хвороб, а у додатку F – акти впровадження.

Отже, слід наголосити, що отримані Юлією Вікторівною Попело результати мають значну теоретичну і практичну значимість як для наукової, так і практичної стоматології, а також можуть допомагати у роботі сімейних лікарів, онкологів. Представлена дисертаційна робота дійсно вирішує актуальне завдання сучасної стоматології – підвищення ефективності

лікувально-профілактичних заходів стосовно дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини, які отримували поліхіміотерапію, за рахунок доповнень до складу протокольних заходів. А зазначені зауваження і недоліки не є принциповими, мають суто технічний характер й рекомендаційне спрямування, тому вони не знижують наукової цінності даної дисертаційної роботи.

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, 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.

У порядку дискусії прошу Вас відповісти на такі запитання:

1. За яких умов проводилося стоматологічне обстеження, забір паротидного секрету і ротової рідини для проведення досліджень, адже робота виконувалася на базі онкогематологічного відділення?
2. Чому об’єктом дослідження Ви обрали саме привушні слинні залози?
3. Чи у всіх пацієнтів Вам вдалося отримати паротидний секрет при застосуванні запропонованих пластикових катетерів?
4. В чому полягала принципова різниця порушень в регіонарному мікроциркуляторному руслі на рівні крупних і мілких судин?
5. Які характерні ознаки порушень соматичного і стоматологічного статусу прослідковувалися у пацієнтів на час госпіталізації пацієнтів?
6. Якою була схема проведення курсів ПХТ в передопераційному періоді та через які проміжки часу вони повторювалися?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Попело Юлії Вікторівни «Оптимізація корекції порушень гомеостазу порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 - Стоматологія виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Ткаченко Павла Івановича є самостійно завершеним науковим дослідженням, виконаним на сучасному методологічному рівні, яке вирішує актуальне питання дитячої терапевтичної стоматології та онкології, що стосується підвищення ефективності лікувально-профілактичних заходів на рівні порожнини рота у дітей зі злоякісними пухлинами черевної порожнини на тлі проведення поліхіміотерапії.

Значний обсяг клінічних напрацювань, застосування класичних та спеціальних методів дослідження з використанням комп'ютерних технологій для статистичної обробки абсолютних цифрових величин дозволили аргументовано сформулювати наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Основні положення змісту дисертаційної роботи висвітлено у 17 наукових працях, з них 4 статті у наукових фахових виданнях України, 3 – в іноземних виданнях (з них 1 публікація входить у міжнародну науковометричну базу Scopus), 7 тезах у матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України, оформлено інформаційний лист та нововведення, які засвідчують пріоритетність наукової новизни дослідження.

Оприлюднення окремих розділів та положень дисертаційної роботи на 24 наукових зібраннях різного рівня, впровадження їх в клінічну практику, використання в навчальному процесі вказують на вагомість досягнень.

Отже, за 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 стоматології Харківського національного медичного університету МОЗ України

доктор медичних наук, професор І.І. Соколова