

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора **Лучинського Михайла Антоновича** на дисертаційну роботу **Гінжула Ігоря Васильовича** на тему «**Оптимізація лікування генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після проведення антинеопластичної хіміотерапії**», представлені на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

Актуальність теми дисертації

Незважаючи на певні успіхи у сучасній стоматології карієс зубів та хвороби пародонта і надалі займають вагоме місце серед усіх стоматологічних захворювань. Саме тому вивчення чинників ризику виникнення даних захворювань, а також встановлення зв'язків стоматологічних захворювань з супутньою соматичною патологією залишається актуальною проблемою як для науковців, так і для лікарів-стоматологів.

В етіології та патогенезі захворювань пародонта значне місце займають мікроорганізми зубного нальоту, порушення мікроциркуляторного гомеостазу, дисбаланс системи перекисного окиснення ліпідів, порушення регіонарної гемодинаміки, ксеростомія. Науковими дослідженнями доведено, що при лікуванні онкологічних хворих розвивається ряд метаболічних, судинних порушень та імунологічних реакцій, в результаті яких обтяжується перебіг цілого ряду захворювань, в тому числі і захворювань пародонта. Частота виникнення і поширення захворювань пародонта збільшується, а їх перебіг стає агресивнішим.

Однак, не до кінця вивченими залишаються передумови і механізми асоційованого формування та подальшого перебігу цих захворювань, що не

дозволяє створити ефективні лікувально-профілактичні комплекси з урахуванням впливу асоційованих ризиків. Тому доцільність проведених досліджень Гінжули І.В. не викликають сумнівів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами,
планами, темами**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Дисбіотичні аспекти патогенеза і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту», номер державної реєстрації 0114U000379. Автор був співвиконавцем вищевказаної науково-дослідної роботи.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків,
рекомендацій**

Наукові положення, висновки та рекомендації, які сформульовані в дисертаційній роботі, цілком обґрунтовані, об'єктивні та впливають зі змісту роботи. Мета дослідження повністю реалізована завдяки виконаним завданням, що в свою чергу відображають напрямок даного дослідження. Достовірність наукових положень та висновків підтверджується верифікацією результатів, отриманих в умовах численних перевірок на різних об'єктах дослідження та шляхом порівняння з контрольними групами людей і лабораторних тварин, що формувалися відповідно до вимог для забезпечення репрезентативності та об'єктивності результатів.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні. Для досягнення мети та завдань дослідження дисертантом обстежено 126 жінок віком від 32 до 46 років. Для експериментальних досліджень були обрані щурі лінії Вістар у кількості 96 особин стадного розведення вагою 120 г віком 3 місяці.

Дисертантом проведені наступні методи дослідження: експериментальні (для оцінки впливу цитостатиків на неспецифічну

імунологічну резистентність й оцінки ефективності використання гепатопротектору в умовах токсичного гепатиту), морфологічні (для оцінки впливу цитостатиків на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота щурів), клінічні, клініко-лабораторні (для оцінки стану тканин пародонта та рівня гігієни порожнини рота, гомеостазу ротової рідини й стану імунологічної реактивності організму у пацієнток після проведеної хіміотерапії з приводу раку молочної залози та оцінки ефективності використання лікувально-профілактичних комплексів). Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили біостатистичними методами аналізу на персональному комп'ютері IBM PC в пакетах Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1 (StatSoftInc., Серійний № AGAR909E415822FA) в режимі Windows XP.

Результати дослідження дозволили отримати достовірні наукові дані, а розроблений та впроваджений лікувально-профілактичний комплекс, який включав протизапальні, імуностимулюючі, мукозо- й гепатопротекторні засоби, сприяв підвищенню ефективності комплексного лікування та профілактики загострень генералізованого пародонтиту у жінок, що перенесли хіміотерапію з приводу раку молочної залози.

Велика кількість ілюстративного матеріалу (19 рисунків та 25 таблиць) доповнює текст дисертації та підвищує його інформативність.

Наукові положення дисертації та висновки до кожного розділу логічно випливають із результатів дослідження. Отже, результати дисертаційної роботи є об'єктивними та можуть бути використані в практичній роботі. Висновки відповідають меті та завданням дослідження і є логічним підсумком роботи.

Новизна основних положень і висновків дисертації, її наукове і практичне значення

Наукова цінність та практична значимість роботи полягає у тому, що автором встановлені особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту та гомеостазу ротової рідини у жінок з раком молочної залози

після проведеної хіміотерапії. Встановлено, що генералізованим пародонтитом хворіють усі 100% обстежених жінок, у яких превалюють дистрофічні зміни в пародонті у поєднанні з поганим гігієнічним рівнем ротової порожнини, гіпосалівацією та значним зниженням неспецифічного захисту порожнини рота.

Цікавим моментом наукової новизни є дані про те, що генералізований пародонтит у жінок з раком молочної залози після проведеної хіміотерапії перебігає на тлі вираженого імунодефіциту: лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх показників імунологічної реактивності організму, що є несприятливою прогностичною ознакою у прогресуванні захворювань пародонта.

Дисертантом, за допомогою експериментальних досліджень доведено, що введення протипухлинного засобу циклофосфану знижує неспецифічну імунологічну реактивність, має виражену негативну дію на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота, про що свідчить гіперактивація запального процесу і, як наслідок, утворення великих за площею некрозів в слизовій оболонці щоки експериментальних тварин.

Унікальним елементом наукової новизни є розроблений автором новий гепатопротектор, що містить лецитин, макуху розторопші та цитрат кальцію. Клінічними дослідженнями доведено його високу лікувально-профілактичну ефективність, та показано його здатність гальмувати розвиток запалення, нормалізувати мікробіоценоз, збільшувати неспецифічний і антиоксидантний захист в порожнині рота експериментальних тварин в умовах моделювання токсичного гепатиту.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у впровадженні в практичну діяльність результатів досліджень, спрямованих на застосування комплексу засобів місцевої (мукозальні гелі з протизапальним, антиоксидантним, імуностимулюючим, антидисбіотичним ефектом та здатністю стимулювати слиновиділення), загальної дії (засоби з імуномодулюючим гепатопротекторним та заспокійливим ефектом) та схеми

індивідуальної гігієни порожнини рота для використання у період ремісії генералізованого пародонтиту, що сприяє значному зменшенню кількості скарг хворих, покращенню гігієнічного стану порожнини рота, зменшенню запального процесу в пародонті, стимуляції слиновиділення, що дало можливість отримати протизапальну ефективність 23,6 % .

Результати наукових досліджень впроваджені в лікувально-профілактичну роботу ДУ «ІСЦЛХ НАМН України», у клінічну та навчальну роботу кафедри загальної стоматології та університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» Одеського національного медичного університету МОЗ України, медичного центру «Headline», стоматологічних клінік м. Одеси.

Оцінка змісту дисертації та її завершеність

Дисертаційна робота Гінжули І.В. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук викладена на 190 сторінках принтерного тексту (148 стор. – основний текст), ілюстрована 19 рисунками та містить 25 таблиць. Побудована традиційно: складається з анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (274 джерел, з яких 112 латиницею) та додатків.

Дисертація оформлена згідно останніх вимог МОН України (Наказ № 40 від 12.01.17 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»).

В **анотаціях** державною та англійською мовами, які викладені на 10 сторінках, представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення роботи. Наприкінці анотацій наведено список публікацій здобувача за темою дисертації.

У **«Вступі»**, викладеному на 7-ми сторінках, дисертант строго дотримується послідовності написання, обґрунтовує актуальність обраної теми, чітко формулює мету та завдання, аргументує вибір методів

дослідження, а також визначає об'єкт та предмет досліджень, важливість її вирішення для сучасної стоматології. Мета і завдання, відповідають темі дисертаційної роботи і є науково обґрунтованими. Обрані методи досліджень є адекватними до поставлених завдань, сучасні, інформативні і не викликають заперечень. Автором також представлено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів та особистий внесок у виконанні даного дослідження.

Матеріали дисертаційної роботи всебічно висвітлені у наукових статтях та виступах на з'їздах та конференціях. Всі підрозділи вступу сформульовані ґрунтовно і зрозуміло.

Перший розділ «ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І ПРОВОДИМОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТУ, МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ (огляд літератури)», який викладений на 27 сторінках, містить три підрозділи. У **першому підрозділі** «Рак молочної залози та його взаємозв'язок із захворюваннями пародонту» автор наводить дані щодо поширеності раку молочної залози у населення, а також висвітлює основні етіопатогенетичні механізми його розвитку та зв'язок із захворюваннями пародонту. Надзвичайно цікавим у даному розділі є схематичний огляд механізмів, що пов'язують пародонтит та канцерогенез. У **другому підрозділі** автор демонструє сучасні підходи до лікування онкологічних захворювань та вплив хіміотерапії на організм людини й тканини порожнини рота. У **третьому підрозділі** «Сучасні уявлення про етіологію, патогенез та лікування захворювань пародонту» поданий детальний аналіз етіологічних та патогенетичних механізмів розвитку захворювань пародонта та характеристику препаратів, які використовуються в стоматологічній практиці для їхнього лікування.

Загалом перший розділ написаний літературною мовою, чітко та послідовно, повною мірою віддзеркалює коло питань, що розглядаються у дисертації. Представлений у розділі матеріал слугує доброю теоретичною базою для проведення власних досліджень.

До першого розділу зауважень немає.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» викладений на 19-ти сторінках друкованого тексту, містить 6 підрозділів, ілюстрований 4 таблицями. Автор описує дизайн дослідження, зокрема: сформовані групи хворих, клінічні та параклінічні методи обстеження, особливості лікування. Експериментальні підрозділи включають дослідження впливу проти-пухлинного препарату циклофосфану на стан неспецифічного імунітету в порожнині рота й в організмі та впливу імунодефіцитного стану на регенеративні можливості слизової оболонки порожнини рота.

Наведені також методики статистичного опрацювання результатів дослідження.

Зауважень до другого розділу немає.

Третій розділ, який викладений на 24 сторінках, складається з 2-ох підрозділів і містить 4 таблиці та 3 рисунки, присвячений результатам стоматологічного обстеження жінок з генералізованим пародонтитом після проведення хіміотерапії з приводу раку молочної залози. У **підрозділі 3.1** висвітлені дані вивчення стану тканин пародонта, рівня гігієни порожнини рота й гомеостазу ротової рідини обстежених жінок. Результати клінічного обстеження свідчать про превалювання у жінок з раком молочної залози після хіміотерапії дистрофічно-запального процесу в пародонті з симптоматичним гінгівітом середнього ступеня важкості у порівнянні з жінками аналогічного віку контрольної групи.

У **підрозділі 3.2** «Порівняльна оцінка стану тканин пародонту, гомеостазу ротової рідини, функціонального стану слинних залоз та імунологічної реактивності жінок з генералізованим пародонтитом I-II ступеня тяжкості в залежності від наявності соматичної патології та проведення хіміотерапії» показано, що при оцінці перебігу генералізованого пародонтиту у жінок основної групи у порівнянні з жінками без соматичної патології встановлені суттєві зміни зубоутримуючих тканин з превалюванням дистрофічних змін в пародонті, й деструкцією кісткової

тканини. Спостерігаються також зміни імунологічної реактивності організму, які характеризувалися серйозними дефектами функціонування імунної системи: лейкопенією, лімфопенією, зниження м відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх ланок імунологічної реактивності організму.

Слід зазначити, що в деяких таблицях (табл. 3.4) числові дані перевантажені. Дану таблицю слід було розділити на декілька окремих таблиць. Також необхідно відмітити, що при оформленні роботи потрібно було б краще дотримуватися вимог, які ставляться до оформлення дисертаційних робіт

Розділ 4 присвячений експериментальному дослідженню впливу циклофосфану на неспецифічний імунітет щурів та регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота, а також експериментальному обґрунтуванню використання гепатопротектора в умовах токсичного гепатиту. Автором доведено, що введення протипухлинного засобу циклофосфану викликає імуносупресивний стан в організмі експериментальних тварин, знижує неспецифічну імунологічну реактивність, причому в тканинах ясен спостерігалось більш виражене зниження неспецифічного імунітету (на 39,9 %), ніж в сироватці крові (на 32,9 %). Встановлено, що циклофосфан має виражену негативну дію на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота, про що свідчить гіперактивація запального процесу і, як наслідок, утворення великих за площею некрозів в слизовій оболонці щоки.

Доведено високу лікувально-профілактичну ефективність нового гепатопротектора, що містить лецитин, макуху розторопші та цитрат кальцію, та показано його здатність гальмувати розвиток запалення, збільшення мікробного обсіменіння, зниження неспецифічного й антиоксидантного захисту в порожнині рота тварин в умовах моделювання токсичного гепатиту.

У кінці даного розділу підведене коротке резюме та перелік опублікованих праць автора.

Викладений даний розділ на 17-ти сторінках, включає 3 підрозділи, ілюстрований 4 таблицями та 7 рисунками.

Як зауваження слід відмітити про доцільність показу стрілками на рисунках морфологічних препаратів змін, які описані в тексті та підписах до рисунків.

Розділ 5 «КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМПЛЕКСУ ЗАХОДІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ЖІНОК З РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ» – клінічний, складається з чотирьох підрозділів, що займають 30 сторінок, містить 9 таблиць та 5 рисунків.

В даному розділі автором доведена ефективність введення в місцеве лікування генералізованого пародонтиту у жінок після проведеної хіміотерапії раку молочної залози запропонованого комплексу засобів, який передбачає застосування мукозо-адгезивних гелів «Квертулідон» і «Ехіпозол» та зубної пасти «Blend-a-med Pro-Expert Здорова свіжість», використання якого сприяє покращенню гігієнічного стану порожнини рота, зменшенню запального процесу в пародонті, стимуляції слиновиділення, що дало можливість отримати пародонтопротекторну ефективність 53,3 %.

Доведено, що при лікуванні генералізованого пародонтиту у даних хворих недостатньо лише засобів місцевої терапії. Включення у лікувально-профілактичний комплекс препаратів загальної дії (гепатопротектора «Лекасіл», імуномодулятора «Поліоксиданой» та заспокійливого «Адаптол») підвищує пародонтопротекторну ефективність проведеного лікування на 33,0%.

Оцінка проведеного лікування у віддалений термін спостереження показала високу ефективність лікувально-профілактичного комплексу щодо профілактики загострень генералізованого пародонтиту у спостережуваних жінок і недостатність проведення лише базової терапії або використання тільки місцевої дії, що підтверджується тривалістю ремісії захворювання,

показниками гігієнічних та пародонтальних індексів, функціональною активністю слинних залоз.

У кінці даного розділу підведене коротке резюме та перелік опублікованих праць автора.

Зауважень до даного розділу немає.

В останньому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», що викладений на 11 сторінках комп'ютерного тексту, автор дає стислу інформацію про мету та завдання дослідження, проводить обговорення та аналіз отриманих результатів, їх теоретичне і практичне обґрунтування. Результати наукових досліджень представлені 8-ма висновками.

Висновки підтверджені висвітленими матеріалами дисертації і відповідають поставленим завданням та не викликають сумнівів. Дисертаційна робота має належний обсяг впроваджень та публікацій. Принципових зауважень до змісту, оформлення і стилю дисертації немає.

Загалом, отримані результати мають наукову цінність, добре статистично опрацьовані, відносяться до інноваційних технологій і можуть бути використані в практичній стоматології.

Список використаних джерел є достатньо повним та віддзеркалює основний зміст дисертації.

В **обов'язковому додатку** до дисертації подано список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації – назви конференцій, місце і дата їх проведення з наведенням форми участі здобувача.

Повнота викладу основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях

За результатами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з яких 2 статті у наукових фахових виданнях України, 3 – у закордонних періодичних виданнях, 2 монографії (у співавторстві) та 3 тези у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

У цілому робота написана добре та гарно ілюстрована. Легко сприймаються результати проведених досліджень. Трапляються поодинокі стилістичні та орфографічні помилки. Слід відзначити, що окремі недоліки дисертації жодною мірою не знижують цінності роботи. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає, її результати повною мірою відображені в авторефераті, який також оформлений правильно, заперечень та зауважень не викликає. При ознайомленні з дисертаційною роботою виник ряд запитань, які не носять принципового характеру, проте потребують додаткового пояснення:

1. В огляді літератури Ви дали гарний схематичний огляд механізмів, що пов'язують пародонтит та канцерогенез. Після проведених досліджень чи можете Ви доповнити дану схему?

2. Чи можете Ви сказати, що хіміотерапія призводить до виникнення генералізованого пародонтиту, чи тільки погіршує його перебіг?

3. Чому для експериментальних досліджень Ви обрали саме препарат циклофосфан. Він є основний при проведенні хіміотерапії онкологічних захворювань?

4. Які профілактичні заходи, на Вашу думку, потрібно проводити даним хворим для запобігання прогресування захворювань пародонта?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота **Гінжули Ігоря Васильовича** на тему **«Оптимізація лікування генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після проведення антинеопластичної хіміотерапії»** представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – «Стоматологія» є завершеним науковим дослідженням, виконаним на сучасному науково-медичному рівні і присвячена клініко-експериментальному обґрунтуванню оптимізації комплексного лікування та профілактики загострень генералізованого

пародонтиту у жінок, які перенесли хіміотерапію з приводу раку молочної залози. Отримані обґрунтовані результати дослідження свідчать про підвищення ефективності запропонованого комплексного лікування, що сприяло покращенню протизапальної та пародонтопротекторної ефективності.

За своєю актуальністю, метою і завданнями дослідження, науковою новизною і практичним значенням, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів дисертаційна робота **Гінжула Ігоря Васильовича** повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінетів Міністрів України № 656 від 19.08.2015р. і №1159 від 30.12.2015 р.), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри терапевтичної стоматології

Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



завіряю
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

М.А. Лучинський