

В І Д Г У К

офіційного опонента на дисертаційну роботу Г. З. Борис
«Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики і лікування
захворювань слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією», подану 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»

I. Актуальність теми

Слинні залози доволі часто реагують на зміни в організмі як фізіологічного характеру, так і при захворюваннях різних органів та систем організму, в тому числі при ендокринних розладах, захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Ці зміни можуть бути як дистрофічного, так і запального характеру та проявляться у вигляді сіалозів, сіалоаденітів. Патологічні процеси, які виникають у органах і системах організму зумовлюють значну поширеність та ускладнюють перебіг захворювань слинних залоз. При різних хворобах внутрішніх органів ураження великих та малих слинних залоз розвивається тим частіше, чим важча форма соматичної патології та триваліший її перебіг. Як відомо, ураження гепатобіліарної системи тісно пов'язані з виникненням різних патологій у інших організмі в цілому, зокрема у слинних залозах.

У свою чергу відомо, що стоматологічне здоров'я значною мірою залежить від функціонального стану слинних залоз, оскільки вони є секреторно-інкреторними залозами та відіграють важливу роль не лише у процесі травлення, а й у підтримці гомеостазу порожнини рота, забезпеченні імунного та бактеріального захисту. Секретована слинними залозами слина містить велику кількість антимікробних речовин, низку травних ферментів, кальцій, фосфор. Також слинні залози продукують такі гормональні речовини, як фактор росту нервів, фактор росту епідерміса, паротин, калікреїн.

Щороку зростає чисельність хворих з патологією гепатобіліарної системи, яка часто має важкий перебіг та численні ускладнення.

Розвиток гепатобіліарної патології впливає на стан органів та систем організму, що проявляється як: гепатопульмональний, гепаторенальний, гепатоцеребральний синдроми. Незважаючи на те, що здавна відомі дослідження про вплив гепатобіліарної патології на стан тканин порожнини рота, поняття «гепато-оральний синдром» з'явилося нещодавно.

Саме тому, можна вважати доцільним дослідження стану слинних залоз за умов гепатобіліарної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Г. З. Борис виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (м. Одеса) за темою: «Вивчення дисбіотичних аспектів патогенезу та антидисбіотичної профілактики неінфекційних захворювань, включаючи стоматологічні» (шифр НАМН 100.17, № ДР 0117U007012). Дисертант є співвиконавцем окремих фрагментів даної теми.

II. Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове та практичне значення дисертаційної роботи

Метою дисертаційної роботи Г. З. Борис було підвищити ефективність профілактики та лікування захворювань слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією на основі вивчення патогенезу їх уражень та обґрунтування використання комплексної терапії, що володіє протизапальними, антиоксидантними, імуномодельючими та гепатопротекторними властивостями.

У роботі дисертантка вирішувала ряд завдань, а саме:

1. Дослідити стан слинних залоз за умов експериментального токсичного гепатиту.
2. Дослідити стан слинних залоз за умов експериментального неалкогольного стеатогепатиту.
3. Вивчити стан слинних залоз у хворих з різними нозологіями гепатобіліарної патології.
4. Провести клінічні дослідження впливу антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» на стан слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією.

Дисертація Г. З. Борис виконана на сучасному науковому рівні. Для вирішення поставлених завдань було проведено низку експериментальних, біохімічних, біофізичних, клініко-лабораторних, статистичних досліджень. Основні наукові положення, які розроблені автором, обґрунтовані достатнім обсягом фактичного матеріалу.

Експериментальні дослідження було проведено на 88 щурах, розподілених у 3-х експериментальних серіях із відтворенням токсичного гепатиту, неалкогольного стеатогепатиту, переокисленого стоматиту.

Клінічні дослідження були проведені із залученням 203 пацієнтів, з яких у 95 було діагностовано патологію гепатобіліарної системи (хронічний холецистит, хронічний гепатохолецистит, хронічний холецистопанкреатит, хронічний гепатит і неалкогольний стеатогепатит). Стан хворих оцінювали за клінічними даними, результатами УЗД і лабораторними показниками ротової рідини та сироватки крові.

Застосовані дисертантом методи дослідження є інформативними, сучасними, відповідають поставленій у роботі меті та завданням. Статистична обробка матеріалу підтверджує достовірність отриманих результатів. Висновки, які зроблені на основі отриманих результатів, відповідають завданням дослідження та відтворюють основні положення роботи.

Автором дисертаційної роботи доведено, що при гострому токсичному гепатиті та дисбіозі у експериментальних тварин зростають усі «печінкові» маркери у сироватці крові, маркери запалення у гомогенатах великих слинних залоз. Водночас встановлено зниження активності каталази та показника АПІ у гомогенатах привушних та підщелепових залоз.

Було з'ясовано, що експериментальний стеатогепатит та дисбіоз сприяє зростанню маркерів запалення, збільшенню показника активності уреазу у гомогенатах великих слинних залоз піддослідних тварин. Натомість, знижується активність лізоциму у гомогенатах підщелепових слинних залоз, у результаті чого зростає ступінь дисбіозу.

Розроблено нормативно-технічну документацію для таблетованої та гелевої форми поліфункціонального антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» та отримано патент на корисну модель.

Було доведено, що «Лізоцим-форте» знижує маркери запалення, активність уреазу у гомогенатах привушних та підщелепових слинних залоз тварин. Також завдяки даному засобу вдалось підвищити активність лізоциму та знизити ступінь дисбіозу у гомогенатах підщелепових залоз піддослідних щурів. «Лізоцим-форте» виявив найвищу антиеластазну активність у слизових оболонках травного тракту щурів, у слизовій тонкій кишці істотно підвищив активність каталази, достовірно знизив рівень уреазу у слизовій оболонці щоки, підвищив у слизовій тонкій кишці активність лізоциму та знизив ступінь дисбіозу у цій тканині у порівнянні із іншими антидисбіотичними засобами.

За допомогою проведених клініко-лабораторних методів та УЗД встановлено, що гепатобілярна патологія посилює розвиток захворювань слинних залоз та органів порожнини рота. Доведено, що застосування у комплексній терапії осіб із захворюваннями слинних залоз на тлі гепатобілярної патології, засобу «Лізоцим-форте» позитивно вплинуло на фізико-хімічні показники ротової рідини та сироватки крові, а також, сприяло вагомому покращенню клінічних показників та отриманню вираженого позитивного та тривалого ефекту. Проведені дослідження дають підставу рекомендувати застосовування поліфункціональних антидисбіотичних гепатопротекторів, зокрема «Лізоцим-форте» у профілактиці гепато-орального синдрому.

Результати, що отримали під час досліджень, використовуються у лікувальній роботі та в навчальному процесі у Стоматологічному медичному центрі ЛНМУ ім. Данила Галицького, районній стоматологічній поліклініці м. Золочева, КНП «Стоматологічна поліклініка № 1» і КНП «Стоматологічна поліклініка № 4» м. Львова, Консультативній стоматологічній поліклініці ЛОГ ветеранів війн та репресованих ім. Ю. Липи (м. Винники), стоматологічному відділенні ЦРЛ м. Перемишляни, районній стоматологічній поліклініці м. Сколе.

Основні результати дисертаційної роботи Г.З. Борис викладено у 9 наукових працях, з яких 4 статті у спеціалізованих фахових виданнях України, 1 стаття в іноземному журналі, 1 монографія (у співавторстві), 1 патент України на корисну модель, 2 тези доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій.

III. Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота Г.З. Борис «Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики і лікування захворювань слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією» викладено на 165 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 245 літературних найменувань джерел, з них 191 написано кирилицею та 54 – латиницею, та додатків. Дисертація містить 24 таблиці, проілюстрована 27 рисунками, оформлена за загальноприйнятими вимогами, загальний обсяг дисертації відповідає вимогам ДАК МОН України.

У вступі автор чітко та повно обґрунтовує актуальність теми, формулює мету та ставить завдання дослідження. Вступ викладений на 6 сторінках, особливих зауважень немає.

У розділі «**Огляд літератури**» дисертант провів аналіз найвагоміших джерел літератури останніх років, які присвячені вивченню сучасних поглядів на виникнення і розвиток уражень органів порожнини рота на тлі патології гепатобіліарної системи. Особливо детально дисертант акцентує увагу на ролі дисбіозу у виникненні захворювань слинних залоз та стану тканин пародонту у цих хворих. Розділ складається з п'яти підрозділів. У першому представлені особливості морфології слинних залоз та роль слини у підтриманні гомеостазу у порожнині рота. Наступні три підрозділи присвячені впливу соматичних патологій та особливо гепатобіліарної патології з розвитком дисбіотичних

процесів на виникнення порушень функціонування слинних залоз та характеристик слини. П'ята частина цього розділу висвітлює важливість використання та розробку антидисбіотичних засобів у лікуванні захворювань органів порожнини рота при розвитку гепато-орального синдрому.

Результати огляду літератури свідчать, що питання розвитку захворювань органів та тканин порожнини рота на тлі захворювань слинних залоз, які розвиваються у хворих з гепатобіліарною патологією недостатньо вивчене і вимагає детального дослідження. Розділ викладено на 21 сторінці.

Зауважень до розділу: деякі літературні джерела видані більше ніж п'ять років тому.

Розділ 2 **«Матеріал, об'єкти та методи дослідження»** викладений на 12 сторінках та присвячений опису методик клінічних, біохімічних, експериментальних, морфологічних та лабораторних досліджень. У ньому вказані дані про груповий поділ обстежуваних осіб. Детально описана загальна характеристика тварин та методика експериментального дослідження. Використані методи адекватні меті та завданням, сучасні, інформативні. Розділ побудовано логічно та послідовно, використані методики описано доступно. Зауважень до даного розділу немає.

У розділі 3 **«Стан слинних залоз і тканин ротової порожнини при гепатобіліарній патології»** дисертант описує результати експериментальних досліджень, метою яких було вивчити зміни в слинних залозах при моделюванні різних форм захворювань гепатобіліарної системи. Для отримання вірогідних результатів, а також, щоб сформулювати чітке розуміння впливу гепатобіліарної системи на стан слинних залоз, автор дослідив дане питання з багатьох ракурсів, використовуючи численні критерії оцінки. Одержані результати свідчать, що у щурів головним джерелом лізоциму є великі слинні залози і розвиток патологічного процесу у них впливає на його активність та розвиток дисбіозу. Автором також було встановлено, що при гострому токсичному гепатиті та дисбіозі у сироватці крові експериментальних тварин зростають усі «печінкові» маркери, а у гомогенатах великих слинних залоз – маркери запалення, з одночасним зниженням активності каталази та показника

АП. Результати дослідження, які висвітлені у цьому розділі доводять взаємозв'язок розвитку стоматологічної патології та порушення антимікробної функції печінки, яка становить основу патогенезу гепато-орального синдрому. Розділ викладений на 6 сторінках, ілюстрований 5 таблицями.

Зауваження до розділу: незначні стилістичні помилки.

Розділ 4 **«Характеристика та лікувально-профілактична дія поліфункціонального антидисбіотичного засобу при експериментальній гепатобіліарній патології»** містить технологічну та біофармацевтичну характеристику запропонованого антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте».

У даному розділі наведено результати експериментальних досліджень впливу засобу «Лізоцим-форте». Автором доведено, що під дією антидисбіотичного засобу знижується вміст МДА, активність еластази та активність уреаз, а також, зростає активність лізоциму та знижується ступінь дисбіозу у гомогенатах привушних та підщелепових слинних залоз експериментальних тварин.

Результати низки біохімічних досліджень, які провела дисертантка вказують на те, що АДЗ «Лізоцим-форте» володіє найвищою антиеластазною активністю у слизових оболонках травного тракту щурів, у порівнянні із іншими дослідженими АДЗ. Матеріали, викладені у розділі, висвітлені на 15 сторінках, містять 7 таблиць та проілюстровані 6 рисунками.

Зауваження до розділів: розділи 3 і 4 можна об'єднати, оскільки вони обидва містять експериментальні дослідження.

Розділ 5 присвячений **«Клініко - лабораторному обґрунтуванню використання АДЗ «Лізоцим-форте» у хворих з захворюваннями слинних залоз у поєднанні із патологією гепатобіліарної системи»**, складається з чотирьох підрозділів у яких дисертант описує результати дослідження стану біохімічних показників ротової рідини та сироватки крові у хворих з сіалоаденітом та аліментарним сіалозом на тлі ГБП. Наслідки досліджень вказують на те, що у обстежених осіб у сироватці крові та ротовій рідині суттєво зростають маркери, які характерні для розвитку запального процесу, а також, у негативну сторону зміщуються фізико-хімічні характеристики ротової

рідини. Для цієї групи хворих характерне порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, що відображається у погіршенні значень АПІ та зростання СД.

Шляхом біохімічних та біофізичних досліджень, автором доведена висока терапевтична ефективність запропонованого АДЗ «Лізоцим-форте»

Розділ написаний цікаво, ґрунтовно на 14 сторінках, містить 6 таблиць й багато нової інформації.

Зауваження до розділу немає.

У 6-му розділі роботи **«Клінічна ефективність застосування АДЗ «Лізоцим-форте» у комплексному лікуванні хворих із сіалозом слинних залоз на тлі гепатобіліарної патології»** представлено результати клінічних досліджень терапевтичної ефективності даного препарату у хворих на дистрофічні захворювання слинних залоз, які розвинулись на тлі зниженого імунного захисту у хворих з різними нозологіями гепатобіліарного тракту. Клінічна ефективність стоматопротекторної дії АДЗ «Лізоцим-форте» ґрунтувалась на результатах визначення клінічних індексів (РМА, РВІ та ОНІ–S), які визначались до лікування, відразу (через 3 тижні) та через 6 місяців після медикаментозної терапії.

Отримані дані свідчать про високу ефективність використання АДЗ «Лізоцим-форте», який наділений протизапальною, антиоксидантною, імуномодельюючою та гепатопротекторною діями у лікуванні захворювань слинних залоз у пацієнтів з гепатобіліарною патологією.

Розділ викладений на 27 сторінках, містить 3 таблиці та проілюстрований 20 рисунками.

Зауваження до розділу: на мою думку, виписки з історій хворіб можна було б перенести у додатки.

Наприкінці кожного розділу власних досліджень автор наводить резюме до розділу та список публікацій, що розкривають суть дисертаційної роботи.

Заключний розділ **«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»** присвячений обговоренню, аналізу та узагальненню отриманих автором результатів дослідження. У ньому приведені обґрунтовані обговорення

результатів проведених експериментальних, клінічних, біохімічних та лабораторних досліджень, які порівнюють з отриманими раніше даними. У цілому результати даної роботи мають вагоме значення для теорії та практики у терапевтичній стоматології.

Автореферат та опубліковані роботи відповідають змісту дисертації.

Принципових зауважень до автора щодо оформлення дисертації не має, зауваження не носять принципового характеру, не впливають на суть і позитивну оцінку роботи.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою, до автора виникли наступні дискусійні запитання:

1. Чи можете Ви визначити найбільш важливі патогенетичні механізми розвитку захворювань слинних залоз у хворих на тлі уражень гепатобіліарної системи?
2. Яким, на Вашу думку, повинен бути протокол надання стоматологічної допомоги хворим з гепатобіліарною патологією?
3. Ви досліджували гігієнічний та пародонтальні індекси. Як Ви вважаєте, що було першочерговою причиною їх погіршення: патологія слинних залоз чи патологія гепатобіліарної системи?

Заключення

Дисертаційна робота Галини Зіновіївни Борис «Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики і лікування захворювань слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією» є закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової проблеми – підвищити ефективність профілактики та лікування захворювань слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією на основі вивчення патогенезу їх уражень та обґрунтування використання комплексної терапії, що володіє протизапальними, антиоксидантними, імуномодельючими та гепатопротекторними властивостями.

За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів дослідження, висновків і практичному

значенню, дисертація Г.З. Борис повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 і № 1159 від 30.12.2015 р.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

завідувач кафедрою стоматології ФПО

ДЗ «Дніпропетровської медичної академії МОЗ України»,

доктор медичних наук,

професор



О. А.Глазунов

