

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Паталаха Олени Валеріївни «**Особливості імунної відповіді та оптимізація лікування генералізованого пародонтиту у хворих з токсичним опіїдним гепатитом**», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08- імунологія та алергологія

### Актуальність теми дисертації

Хронічні запальні процеси у пародонті є однією з важливих проблем не лише сучасної клінічної стоматології, а в імунології та алергології, що пов'язано поперед усього з формуванням у таких пацієнтів вторинних імунодефіцитних станів (ВІДС), на тлі яких суттєво знижується ефективність загальноприйнятого лікування пародонтиту. Слід зазначити, що розвиток локальних запально-деструктивних змін у пародонті призводить до формування системної запальної відповіді з характерними порушеннями імунного, гормонального і цитокінового статусу. Системні порушення надають потенціуючий вплив на характер структурних і метаболічних порушень в області, «локального» запально-деструктивного процесу, зокрема, в тканинах пародонта. Причому за останній час в літературі представлено досить багато досліджень про імунопатологічні механізми формування захворювань у пародонті, однак ці результати суперечливі.

Експериментально доведено, що опіїди та їх похідні викликають отруєння організму продуктами розпаду у зв'язку з тим, печінка не справляється зі своїми функціями, і в організмі накопичуються токсичні речовини. Розвиток токсичних гепатитів у наркозалежних є результатом впливу опіїдних середників на імунну систему, що проявляється імуносупресією. Однак, наркотичні речовини також негативно впливають на стан ротової порожнини, зокрема на тканини пародонту. Соматична патологія у наркозалежних хворих погіршують перебігу стоматологічних захворювань.

Тому, в комплексному лікуванні загострення генералізованого пародонтиту (ГП) у хворих із токсичним ураженням печінки опіїдного генезу необхідно враховувати не лише локальні порушення імунного статусу, а й

системні зміни та функціональний стан гепатобіліарної системи.

Здобувачем на підставі власних досліджень обґрунтовано проведення імунореґуючої терапії та імунореабілітації хворих із коморбідною патологією пародонту та печінки при опіюїдній залежності в комбінації з антиоксидантними та гепатопротекторними препаратами.

Таким чином, дисертаційна робота Паталаха О.В. присвячена актуальній проблемі сучасної медицини: на підставі дослідження окремих патогенетичних ланок запально-дистрофічного процесу у пародонті при токсичному опіюїдному гепатиті розробити комплекс імунореґуції та імунореабілітації.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет за темами «Розробка оптимальних методів імунореґуції та імунореабілітації у хворих на генералізований пародонтит» (№ держреєстрації 0110U005010) та «Патогенетичні особливості генералізованого пародонтиту у наркозалежних з токсичним гепатитом: оптимізація лікування та реабілітація» (№ держреєстрації 0116U008921).

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Дисертаційна робота Паталахи О.В. виконана на достатній кількості клінічного матеріалу. Дисертантом обстежено 90 хворих із ГП в коморбідності з токсичним опіюїдним гепатитом, які знаходяться на замісній терапії метадоном. Група контролю складала 32 особи із запально-деструктивним процесом у пародонті без наявності шкідливих звичок. Стать, вік та давність захворювання пародонту були порівняні в обох групах. Наявність двох груп хворих дала можливість дисертанту визначити особливості перебігу ГП у наркозалежних хворих із токсичним гепатитом із визначенням окремих патогенетичних ланок, що забезпечують прогресування запально-деструктивного процесу у пародонті хворих при опіюїдній залежності.

Для визначення ефективності імунокорекції та імунореабілітації хворих на ГП в коморбідності з токсичним гепатитом опіоїдного генезу розподілені на дві групи – основну та зіставлення. Ці групи розрізнялися лікуванням, яке отримували обстежені пацієнти. Хворі групи зіставлення (47 осіб) отримували загальноприйняте лікування ГП при загостренні запально-деструктивного процесу (згідно протоколу). Хворим основної групи (43 особи) додатково призначали імунокоректор дериват в комбінації з гепатопротектором з антиоксидантними властивостями антраль. У наркозалежних хворих у фазі нестійкої клініко-лабораторної ремісії ГП з токсичним гепатитом було запропоновано комбінацію нуклексу з мексидолом для відновлення імунологічних показників. Така побудова груп дала можливість методично правильно провести дослідження і забезпечити обґрунтованість результатів та висновків.

В роботі було використано комплекс сучасних лабораторних досліджень – імунологічних та біохімічних. Використовувалися сучасні інструментальні методи обстеження: ультразвукові методи діагностики патології гепатобіліарної системи, ортопантограму, що дало змогу визначити вплив ураження печінки при наркозалежності у хворих на ГП на стан неспецифічної резистентності організму та імунокомплексних реакцій.

Слід зазначити, що отримані в роботі результати були оброблені за допомогою сучасних статистичних методів дослідження, які дали змогу досягти високого ступеня обґрунтованості наукових положень та сформулювати висновки дисертації. Методично робота побудована правильно і логічно, з можливістю використання практичних рекомендацій в клінічній практиці.

### **Наукова новизна та практична значущість отриманих результатів**

Новими отримано результати вираженості імунокомплексних реакцій (за динамікою циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярного складу) та стану неспецифічної реактивності (за показниками фагоцитарної активності моноцитів та кількості НК-лімфоцитів) у хворих із коморбідною патологією

пародонту (ГП) та токсичного гепатиту опіоїдного генезу. Дисертантом вперше досліджено динаміку цитокінів у сироватці крові та ротоглотковому секреті при загостренні запально-деструктивного процесу у пародонті у хворих з токсичним гепатитом з наркотичною залежністю. Проведено аналіз вивчених показників системного та локального імунітету в залежності від тривалості «наркотичного» анамнезу. Вперше встановлено наявність синдрому ендогенної інтоксикації при загостренні ГП у хворих з токсичним опіоїдним гепатитом на фоні недостатньої функціональної спроможності системи антиоксидантного захисту.

Здобувачем досліджено та доведена ефективність запропонованої імунорекорекції в комбінації з гепатопротектором до комплексного лікування загострення ГП у хворих із токсичним опіоїдним гепатитом. Патогенетично обґрунтовано застосування в імунореабілітації засобів з рибонуклеїнової кислоти (нуклекс) та етилметилгідроксипіридину сукцинату (мексидол, мексиприм, мексикор) у даного контингенту хворих в періоді нестійкої ремісії запально-деструктивного процесу у пародонті, що сприяє відновленню імунологічних показників та зменшенню проявів синдрому ендогенної інтоксикації.

### **Значення результатів дисертації для науки і практики**

Результати, що отримані Паталахою О.В., спрямовують новий напрямок у терапії наркозалежних хворих з ГП та токсичним гепатитом. Дисертант довела високу ефективність препаратів з нуклеїнових кислот (деринат, нуклекс) в комбінації з гепатопротектором (антралем) або із засобом з антиоксидантними властивостями (мексидол). Важливо, що схеми були високоефективними щодо позитивного впливу на імунологічні показники та зменшення проявів синдрому ендогенної інтоксикації.

Результати дисертаційної роботи вже впроваджені в практику закладів охорони здоров'я України Луганської області, м. Києва, м. Ужгорода, м. Харкова,

м. Тернополя, м. Краматорськ; у навчальний процес кафедр стоматологічного профілю, клінічної імунології та алергології медичних ВУЗів України.

### **Побудова та зміст дисертації**

Дисертаційна робота написана українською мовою за традиційною схемою. Основні положення роботи викладені чітко, ясно та аргументовано.

Текст роботи викладено на 159 сторінках машинопису і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел (314 найменувань).

У «Вступі» дисертації обґрунтована актуальність теми, сформульована новизна, практичне значення результатів, особистий внесок здобувача, мета і задачі дослідження. Задачі чітко відповідають меті дослідження, спрямовані на її досягнення.

*Перший розділ* дисертації подано у вигляді огляду літератури, в якому наведено сучасний погляд на імунологічні та метаболічні механізми ураження органів ротової порожнини, зокрема пародонту, при наркотичній залежності, а також при коморбідному перебігу запально-деструктивного процесу у пародонті із соматичними захворюваннями. Проведено аналіз літературних джерел про порушення імунітету при наркотичній опіоїдній залежності. Обґрунтовано призначення засобів з імуномодулюючими та антиоксидантними властивостями. Здобувачем проаналізовано вітчизняні та іноземні джерела, переважно останніх 5 років, щодо характеристики даних питань.

*Другий розділ* присвячений матеріалам та методам дослідження. В ньому приведена загальна характеристика обстежених хворих - проаналізовані стать, вік пацієнтів, що обстежені, давність запально-дистрофічної та соматичної патології, тривалість наркотичної залежності; склад контрольної групи. Дисертантом виявлено переважання симптоматики астеничного, астено-невротичного синдромів в обстежених хворих з коморбідною патологією пародонту та печінки. Ретельно представлена характеристика функціонального

стану печінки, що характеризувалася нестійкою ремісією токсичного опіоїдного гепатиту. Детально описано використані методи обстеження і схеми лікування. Представлені статистичні методи обробки отриманих даних, які використані при виконанні дисертаційної роботи.

В *третьому розділі* наводяться дані щодо власних спостережень, подані результати порівняно імунологічних порушень у хворих із коморбідною патологією пародонту та ураженням печінки опіоїдного генезу. Здобувачем встановлено пригніченням показників ФАМ, що свідчить про зниження функціональних спроможностей макрофагально-фагоцитуючої системи та зменшення кількості НК-лімфоцитів. Виявлено також вірогідне підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих, переважно за рахунок збільшення вмісту патогенних середньомолекулярних фракцій. В результаті досліджень доведено різноспрямовані зміни цитокінового профілю у сироватці крові та у ротоглотковому секреті, що підвищенням вмісту у крові прозапальних та протизапальних інтерлейкнів на тлі відносної недостатності  $\gamma$ -інтерферону. Виявлені порушення імунного статусу корелювали із тривалістю наркотичної залежності.

В *четвертому розділі* дисертації чітко охарактеризовані метаболічні порушення – вираженість синдрому ендогенної інтоксикації по концентрації молекул середньої маси у сироватці крові та ротоглотковому секреті. Встановлено превалювання в обстежених хворих із коморбідною патологією пародонту та печінки прооксидантних властивостей крові над антиоксидантною активністю.

В *п'ятому розділі* дисертації обґрунтовано застосування імунокорекції за допомогою препарату з нуклеїнових кислот дериват в комбінації із гепатопротектором з антиоксидантними властивостями антралем у комплексі лікування загострення ГП у хворих з токсичним гепатитом опіоїдного генезу. Запропонована комплексна терапія сприяла прискоренню досягнення стійкої клінічної ремісії ГП та токсичного гепатиту, з покращенням біохімічних параметрів, які характеризують функціональний стан печінки, відбувалася нормалізацію імунних показників, цитокінового профілю у сироватці крові та

ротоглотковому секреті. Спостерігалось зменшення активності ліпопероксидації на тлі підвищенні спроможностей ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту.

В окремому підрозділі дисертаційного дослідження присвячений вивченню лабораторній ефективності імунореабілітації із включенням вітчизняного препарату з нуклеїнових кислот нуклексу в комбінації із метаболічним засобом з антиоксидантною дією мексидолом у хворих з нестійкої ремісією запально-деструктивного процесу у пародонті в коморбідності з токсичним опіюїдним гепатитом. Використання означеної комбінації фармаопрепаратів сприяло ліквідації залишкових явищ запально-деструктивного процесу у пародонті при токсичному опіюїдному гепатиті, що позитивно впливає на імунологічні та біохімічні показники та сприяє збільшенню тривалості стійкої ремісії хвороби.

В *«Аналізі та узагальненні результатів досліджень»* підведені підсумки проведеного дослідження з ретельним зіставленням отриманих результатів з даними літератури.

*Висновки та практичні рекомендації* логічно випливають із результатів роботи, відповідають її меті та задачам.

*Список літератури* складається із достатньої кількості джерел, опублікованих переважно в останні роки.

Робота містить інформативні таблиці та добре ілюстрована рисунками.

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, повністю викладені і опубліковані в працях. Матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на республіканських наукових форумах.

Текст автореферату відповідає змісту дисертації.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових виданнях**

Результати дисертаційної роботи відображено в повному обсязі та опубліковано у 21 науковій праці, серед яких 10 статей: 8 статей - у провідних наукових фахових виданнях, які затверджені МОН України, 1 стаття включена

до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – у міжнародному виданні. Автором отримано 4 патенти України на корисну модель.

Результати дисертації обговорювалися на державних та міжнародних науково-практичних конференціях (7 тез доповідей).

### **Зауваження і питання**

Принципових зауважень щодо роботи Паталаха О.В. немає, але є недоліки, які не зменшують загальної високої оцінки роботи:

1. Опис матеріалів та методів дослідження занадто деталізований.
2. Мають місце деякі стилістичні помилки й неточності. Деякі таблиці було б краще надати як діаграми.

В якості дискусії бажано було б отримати пояснення автора на наступні запитання:

1. Які з наркотичних препаратів більш всього впливають на порушення імунологічного статусу?
2. Як впливає замісна терапія на стан імунологічної, гепатобіліарної систем та пародонту?

### **Висновок**

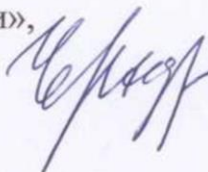
Дисертаційна робота Паталаха О.В. на тему: **«Особливості імунної відповіді та оптимізація лікування генералізованого пародонтиту у хворих з токсичним опіюїдним гепатитом»**, яку подано на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливе наукове завдання імунології та алергології – на підставі вивчення локального та системного імунітету при загостренні запально-деструктивного процесу у пародонті у хворих з токсичним опіюїдним гепатитом патогенетично обґрунтувати імунокорекцію та імунореабілітацію означеного контингенту хворих.

Дисертаційна робота за обсягом проведених досліджень, інформативністю використаних методів, актуальністю та методичним рівнем, науковою



новизною, теоретичною та практичною значимістю повністю відповідає вимогам “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 із змінами та наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 року № 40 “Про затвердження вимог до оформлення дисертації“, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія.

Провідний науковий співробітник  
лабораторії протимікробних засобів;  
ДУ «Інститут мікробіології та  
імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України»,  
доктор медичних наук, професор

 В.Г. Чернуський



  
Н.А.Белякова