

ЗАТВЕРДЖУЮ

проректор закладу вищої освіти

з наукової роботи

Полтавського державного

медичного університету

професор  Ігор КАЙДАШЕВ

« 17 » 11/2024 р.



**ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

**за результатами фахового семінару при Полтавському державному
медичному університеті**

щодо попередньої експертизи дисертаційної

**роботи аспірантки кафедри пропедевтики терапевтичної
стоматології Полтавського державного медичного університету**

ВАСЬКО МАРИНИ ЮРІЇВНИ

**на тему «Особливості терапевтичного лікування хронічного
генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості
в залежності від добових біологічних ритмів людини»,
поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії**

за спеціальністю

221 – Стоматологія

(протокол № 4 від 4 квітня 2024 року)

Голова засідання – д.мед.н., професор Король Д.М.
Секретар засідання – к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: завідувачка кафедри дитячої стоматології, д.мед.н, професор Шешукова О.В.; завідувачка кафедри дитячої терапевтичної стоматології, д.мед.н, професор Каськова Л.Ф.; завідувач кафедри пропедевтики ортопедичної стоматології, д.мед.н., професор Король Д.М.; співробітники кафедри терапевтичної стоматології: завідувачка кафедри, д.мед.н., професор Петрушанко Т.О., професор закладу вищої освіти, д.мед.н., професор Ніколішин А.К., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Марченко А.В., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Бублій Т.Д.; завідувачка кафедри післядипломної освіти лікарів-ортодонтів, д.мед.н., професор Куроєдова В.Д.; завідувачка кафедри ортодонтії, д.мед.н., професор Смаглюк Л.В.; співробітники кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів: професор закладу вищої освіти, д.мед.н., професор Силенко Ю.І., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Шинкевич В.І., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Хміль Т.А., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Коломієць С.В.; співробітники кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології: завідувачка кафедри, д.мед.н., професор Ткаченко І.М., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Марченко І.Я.; завідувач кафедри пропедевтики хірургічної стоматології, д.мед.н., професор Новіков В.М.; завідувач кафедри дитячої хірургічної стоматології, д.мед.н., професор Ткаченко П.І.; директор інституту в складі закладу вищої освіти НДІ ГІОРПФ, к.мед.н., старший науковий співробітник Шликова О.А.; співробітники кафедри хірургічної стоматології: завідувачка кафедри, к.мед.н., доцент Локес К.П., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Волошина Л.І.; завідувачка кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією, к.мед.н., доцент Кузь Г.М.; завідувач кафедри післядипломної освіти лікарів стоматологів-ортопедів, к.мед.н., доцент Давиденко В.Ю.

Всього присутніх: 22 особи.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспірантки **Васько Марини Юріївни** на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – Стоматологія.

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії «Стоматологія» «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №62 від 22 жовтня 2020 року).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Ткаченко Ірина Михайлівна**, завідувачка кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету.

Рецензенти:

Каськова Людмила Федорівна – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячої терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких – 3 публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше ніж вісім разів упродовж останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за три роки до моменту створення разової спеціалізованої вченої ради.

Шинкевич Вікторія Ігорівна – к.мед.н., доцент, доцент кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких – 2 публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше ніж вісім разів упродовж останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата наук більш ніж за три роки до моменту створення разової спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспірантки кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології **Васько Марини Юріївни**.

Текст доповіді:

Вельмишановний Голово! Шановні члени фахового семінару!
Дозвольте представити Вашій увазі презентацію дисертаційної роботи на здобуття ступеня доктора філософії: «Особливості терапевтичного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добових біологічних ритмів людини».

Аналіз сучасних даних літератури свідчить, що за останні 10–15 років розповсюдженість захворювань тканин пародонту значно підвищилась. За даними ВООЗ, які ґрунтуються на обстеженні населення 53 країн, найвищий рівень захворювань тканин пародонту припадає на вік 35-44 роки (від 65% до 98%). За даними 2010 року, розповсюдженість даної патології збільшувалася після 30 років, досягаючи піку у 40.

Велика кількість наукових праць присвячена лікуванню захворювань тканин пародонту, але всі вони мають вузьку направленість, спрямовану на певну ланку етіопатогенезу. У нашій роботі при призначенні лікування ми враховували вплив індивідуальних біологічних ритмів.

У складній системі біоритмів провідне місце займають циркадіанні – це циклічні коливання інтенсивності різних біологічних процесів з періодом близько 24 годин. Ці ендogenous ритми запускаються механізмами, які називають біологічним годинником, та координують саморегуляцію, внутрішній рух, розвиток організму та його функціональних систем. Динаміка цілодобових показників біоритмів називається хронотипом, а людей за типом їх піку активності називають «совами» (вечірній пік) і «жайворонками» (ранковий пік). Неузгодженість цілодобового ритму (десинхроноз) є одним з факторів розвитку патологічних процесів в організмі та проявляється різними розладами діяльності певних функціональних систем, зокрема тканин пародонту.

Ключовими генами, що регулюють нормальні ритмічні процеси є *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1*, які синтезуються за механізмом зворотнього негативного зв'язку. Експресія одних генів, яка проявляється рано вранці,

інгібує експресію інших генів, що експресуються ввечері за рахунок комплексу білків-активаторів. Тривалість такого циклу складає 24 години.

Отже, не зважаючи на велику кількість публікацій і численні інновації за останні роки, проблема підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтиту шляхом врахування індивідуальних біологічних ритмів людини залишається актуальною.

Тому **метою** нашої роботи стало підвищення ефективності лікування пацієнтів із проявами хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добового типу працездатності.

Для досягнення вказаної мети були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1. Визначити основні гени циркадного годинника порожнини рота, які мають вплив на добовий хронотип працездатності та розробити методіку їх визначення при проведенні клініко-лабораторних досліджень.
2. Дослідити клінічні показники пацієнтів груп спостереження в залежності від особливостей добового хронотипу до проведення лікувальних заходів.
3. Дослідити експресію генів циркадного годинника у клітинах букального епітелію контрольної групи та обґрунтувати її залежність від хронотипу, віку та статі.
4. Дослідити зміну клініко-лабораторних показників пацієнтів груп спостереження при призначенні системного препарату, який впливає на стан судинної стінки.
5. Провести динамічне порівняння клініко-лабораторних показників пацієнтів досліджуваних груп у різні терміни спостереження для обґрунтування застосування препаратів з хроноособливостями.

Для досягнення поставленої мети були використані **клінічні, лабораторні та статистичні методи дослідження**, а саме:

- стоматологічні, загальноклінічні, які включали: опитування, виявлення скарг, огляд, визначення гігієнічних, гінгівальних та

пародонтальних індексів;

- пародонтологічні, які включали визначення глибини пародонтальних кишень, рівня ясенного краю, втрати епітеліального прикріплення та кровоточивість при зондуванні;

- лабораторні - із визначенням рівня експресії мРНК генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1* у клітинах букального епітелію;

- рентгенологічне дослідження (ортопантомограма) – з метою оцінки рівня альвеолярної кісткової тканини;

- анкетування на виявлення хронотипу працездатності (тест Хорна-Остберга в модифікації С.І. Степанової);

- анкетування на оцінку якості життя за допомогою опитувальника MOS SF-36.

- математичний аналіз з використанням одно- та багатофакторних методів статистики для виявлення абсолютних величин досліджуваних показників та характеру їх зв'язків.

У дослідження було включено 54 особи віком від 36 до 45 років, що були поділені на чотири групи: контрольну та три дослідні, які були рівнозначні за віком, статтю, хронотипом, встановленим діагнозом та соматичною патологією. Контрольна група представляла собою осіб із клінічно здоровим пародонтом. Дослідні групи відрізнялися за призначенням лікуванням: II група отримувала стандартне пародонтологічне лікування; пацієнтам III групи, крім стандартного лікування, призначали препарат на основі піоглітазону у рекомендовані години прийому, а саме вранці; пацієнтам IV групи, окрім стандартного лікування, призначали препарат на основі піоглітазону всупереч рекомендованим годинам прийому, а саме ввечері.

Після всебічного обстеження всім хворим було призначено стандартне місцеве пародонтологічне лікування, спираючись на протокол, розроблений під егідою Європейської федерації пародонтологів у відповідності до методологічних вказівок Асоціації наукових медичних спілок Німеччини.

На першому етапі проводили санацію порожнини рота, професійну гігієну порожнини рота, призначали місцеву медикаментозну терапію, проводили навчання навичкам гігієни порожнини рота, підбір засобів та предметів індивідуальної гігієни.

Через 3 місяці оцінювали загоєння та стан тканин пародонту та за необхідності проводили повторну під'ясенну інструментальну обробку. Через 6 місяців оцінювали відповідь тканин пародонту на проведену пародонтальну терапію та приймали рішення про подальшу тактику ведення пацієнтів. За показаннями проводили реставраційне лікування та постійне протезування. А після активної пародонтальної терапії проводили загальну підтримуючу.

Для підвищення ефективності лікування пацієнтам III та IV групи додатково призначали препарат «Глютазон» у дозі 30 мг протягом 30 днів у ранкові або вечірні години відповідно до групи.

Препарат на основі піоглітазону має хронозалежність та повинен прийматися вранці. Час прийому ліків безпосередньо залежить від взаємодії гормонів, серед яких найбільше значення мають глюкокортикоїди, катехоламіни, тиреоїдні гормони, кожен із яких має свої добові ритми секреції з акрофазами, які охоплюють практично всю добу. Окрім своєї гіпоглікемічної дії препарат на основі піоглітазону має доведений прямий вплив на мікроциркуляторне русло і нормалізує проникність судин та функцію ендотелію.

На доклінічному етапі усім пацієнтам проводили анкетування на визначення хронотипу (тест Хорна-Остберга в модифікації Степанової). У дослідження включали тільки осіб із чітко вираженим ранковим та вечірнім хронотипом, тому що ці групи мають чітко сформований добовий біоритм, який певним чином впливає на регуляцію та функціонування всіх органів та систем організму.

Анкетування на визначення рівня якості життя проводили всім пацієнтам до лікування та через 1 рік після. Оцінка даних анкетування

показала статистично значиме збільшення показників фізичної шкали здоров'я через 1 рік після лікування, що може свідчити про позитивний вплив проведеного лікування не тільки на тканини пародонту, а й на загальне фізичне здоров'я. А зменшення показнику психічної шкали через 1 рік у всіх дослідних групах може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан, так як дослідження через 1 рік проводилося у пацієнтів під час повномасштабної війни.

Наступним етапом нашого дослідження стало визначення основних генів циркадного годинника порожнини рота, які мають вплив на добовий хронотип працездатності.

Проводили визначення експресії мРНК генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* у дослідних контрольної групи у клітинах букального епітелію та оцінювали вплив на неї статі, віку та хронотипу. Методика забору матеріалу та визначення експресії була розроблена у Центральній науково-дослідній лабораторії ПДМУ. Забір букального епітелію проводили о 07:00 годині та о 19:00 годині одного дня в осінньо-зимовий період, щоб зафіксувати пік експресії ранкових і вечірніх генів.

Аналізуючи залежність експресії генів від хронотипу, спостерігаємо, що експресія гену *Per1* була вищою вранці, а *Clock* і *Bmal1* ввечері незалежно у сов та жайвороноків, що було статистично значимим. Крім того, різниця між показниками вечірньої експресії *Clock* між хронотипами була статистично значимою.

Аналізуючи залежність експресії генів від віку, бачимо превалювання ранкової експресії *Per1* та вечірньої *Bmal1*, що не залежало від вікової групи та було статистично значимим.

Аналізуючи залежність експресії генів від статі, спостерігаємо, що рівень експресії гену *Per1* вищий вранці, а генів *Clock* і *Bmal1* ввечері незалежно від гендерного показника, що є статистично значимим.

Отримані результати показали, що рівень експресії *Per1*, *Clock*, *Bmal1* і *Cry1* не має статистично значимої різниці показників залежно від статі, віку та хронотипу.

Варто відмітити, що у деяких осіб контрольної групи, що мали здоровий пародонт та відсутню або компенсовану соматичну патологію, ми спостерігали стан десинхронозу за окремими генами. Співвідношення ранкової та вечірньої експресії генів, яке відхиляється від нормальних показників, може бути індикатором розладів певної функціональної системи організму або свідчити про вплив хронічного стресу на організм.

Для дослідження впливу десинхронізації центрального та периферійного молекулярного годинника проводили визначення експресії генів у пацієнтів дослідних груп до та через 1 рік після лікування.

Оцінюючи показники експресії генів до лікування можемо помітити, що значення у різних групах не співпадають між собою, інколи мають хаотичний порядок та радикально відрізняються від значень експресії генів у контрольній групі. Таке відхилення показників експресії спричинене десинхронозом, який виникає внаслідок системного запалення при хронічному генералізованому пародонтиті.

Аналіз отриманих даних у пацієнтів II групи показав, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Clock* та *Cry1* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників вечірньої експресії *Cry1* була статистично значимою.

Оцінка результатів серед пацієнтів III групи показала, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Cry1* та вечірньої експресії *Clock* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Cry1* була статистично значимою.

Аналіз отриманих даних серед пацієнтів IV групи виявив, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Clock* та *Cry1* збільшився через 1 рік

після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників ранкової експресії *Per1* та *Cry1* була статистично значимою.

Варто відмітити, що показники експресії *Per1*, *Bmal1* та *Cry1* у всіх дослідних групах через 1 рік після проведення лікування були майже рівні експресії досліджуваних контрольної групи. Повернення значень експресії генів до рівня, близького значенням контрольної групи, є гарним прогностичним показником та свідчить про зменшення запального процесу і усунення десинхронозу.

Результати проведеного лікування на клінічному рівні оцінювали у терміни 3 місяці, 6 місяців та 1 рік.

Так як кількість досліджуваних показників, таких як індекси ОНІ-S, РМА, пародонтальний індекс Рассела, індекс кровоточивості, глибина пародонтальних кишень, рівень ясенного краю та втрата епітеліального прикріплення, що вимірювались у шести точках навколо зуба, була досить велика та не дозволяла оцінити стан окремого зуба по всім параметрам, ми розробили уніфікований показник для кожного зуба у кожного окремого пацієнта у різні терміни спостереження. Це дозволило нам сформулювати прогноз та подальшу тактику стосовно кожного окремого зуба та динамічно порівнювати всі показники між собою.

Аналізуючи індексні показники, отримали статистично значимі зменшення значень індексу ОНІ-S, індексу РМА, пародонтального індексу Рассела та індексу кровоточивості у всіх дослідних групах через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік.

Аналізуючи показники глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення, отримали статистично значиме клінічне покращення вже через 3 місяці після проведеного лікування у пацієнтів всіх груп та збереження даних змін практично на тому ж рівні через 6 місяців та 1 рік диспансерного спостереження.

Аналізуючи отримані результати, можемо помітити, що динаміка всіх досліджуваних нами параметрів у пацієнтів II, III та IV груп у період 3 місяці, 6 місяців та 1 рік практично не відрізняються. Проте у пацієнтів III групи, яка, окрім стандартного лікування, отримувала препарат із хронозалежністю у рекомендовані години прийому, можна спостерігати кращу динаміку по певним показникам, а саме індекс РМА, пародонтальний індекс Рассела, індекс кровоточивості. Дані індекси безпосередньо пов'язані або характеризують вираженість кровоточивості ясен. Тому можна припустити, що прийом препарату на основі піоглітазону згідно його циркадної стадії дійсно має позитивний вплив на судинну ланку, а саме на проникність судин та функцію ендотелію.

На даному слайді представлені фото та ортопантомограми одного із пацієнтів дослідної групи на момент огляду та через 1 рік після проведеного лікування.

На висновках дозвольте не зупинятися, вони роздані членам фахового семінару. Стосовно практичних рекомендацій:

1. Хронотип, вік та стать не мають впливу на рівень експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1*, тому при призначенні лікування ці параметри можна не враховувати.

2. Наявність десинхронозу генів циркадного годинника у осіб зі здоровим пародонтом може свідчити про можливість виникнення запальних процесів у слизовій оболонці порожнини рота.

3. При комплексній діагностиці пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості варто також проводити визначення експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* до та після лікування для оцінки циркадної регуляції процесів у тканинах пародонту.

4. В комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту доцільно призначати системні препарати на основі піоглітазону, що безпосередньо впливають на судинну ланку та нормалізують проникність судин та функцію ендотелію.

5. Для динамічного спостереження за отриманими результатами та проведення підтримуючої пародонтальної терапії слід спрямовувати пацієнта на систематичні огляди у лікаря-стоматолога.

Дякуємо за увагу!

Були поставлені питання, на які дисертантка надала вичерпну відповідь.

У дискусії взяли участь завідувачка кафедри дитячої терапевтичної стоматології, д.мед.н, професор Каськова Л.Ф.; завідувач кафедри пропедевтики ортопедичної стоматології, д.мед.н., професор Король Д.М.; співробітники кафедри терапевтичної стоматології: завідувачка кафедри, д.мед.н., професор Петрушанко Т.О., професор закладу вищої освіти, д.мед.н., професор Ніколішин А.К., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Марченко А.В.; завідувачка кафедри післядипломної освіти лікарів-ортодонтів, д.мед.н., професор Курєдова В.Д.; співробітники кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів: доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Шинкевич В.І., доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Хміль Т.А.; співробітники кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології: доцент закладу вищої освіти, к.мед.н., доцент Марченко І.Я.; завідувач кафедри пропедевтики хірургічної стоматології, д.мед.н., професор Новіков В.М.; завідувачка кафедри хірургічної стоматології, к.мед.н., доцент Локес К.П., завідувачка кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією, к.мед.н., доцент Кузь Г.М.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології – клініко-лабораторного обґрунтування вибору оптимальної методики пародонтального лікування із застосуванням препарату із хроноособливостями.

Захворювання тканин пародонту діагностуються з кожним роком усе частіше і займають панівне місце у структурі стоматологічних захворювань. За даними ВООЗ, поширеність захворювань тканин пародонту досягає 80-100% в різних вікових групах. Прогресування генералізованого пародонтиту призводить до створення вогнищ хронічної інфекції, зниження

резистентності організму, втрати основних функцій зубощелепної системи, що в підсумку сприяє зниженню якості життя та призводить до порушення працездатності.

За останні 10–15 років розповсюдженість захворювань пародонту значно підвищилась, особливо в підлітків та осіб молодого віку. Це нашоєхує на думку про те, що донозологічна діагностика недостатня, існуючі методи їх прогнозування і профілактики недосконалі, а методи лікування бажають бути більш ефективними та враховувати індивідуальні особливості кожного пацієнта, наприклад добові біоритми.

2. Тема дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради факультету підготовки іноземних студентів «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 2 від 21 жовтня 2020 року) та засіданні проблемної комісії «Стоматологія» «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 62 від 22 жовтня 2020 року).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи за державним замовленням «Внесок компонентів молекулярного годинника в ураження тканин пародонту при його запальних захворюваннях для розробки методів профілактики та лікування» (державний реєстраційний №0120U101151), строки виконання – 2019-2022 рр. , та ініціативної науково-дослідної роботи «Диференційний підхід до вибору методик лікування в залежності від морфофункціональних особливостей твердих тканин порожнини рота» (державний реєстраційний №0120U104124), строки виконання - 2020-2024 рр.. Авторка була безпосередньо виконавцем фрагментів зазначених науково-дослідних робіт.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Дисертаційна робота є закінченим науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі пропедевтики терапевтичної стоматології Полтавського державного

медичного університету (завідувачка кафедри – д.мед.н., професор Ткаченко І.М.).

Сумісно з науковим керівником, д.мед.н., професором Ткаченко І.М. обрано тему дисертаційної роботи, сформульовані висновки та впроваджено отримані результати дисертаційної роботи у практику закладів охорони здоров'я та навчальний процес кафедр стоматології закладів вищої освіти.

Дисертантом самостійно проведено літературний пошук та проаналізовані дані іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету та завдання дослідження, розроблено його програму, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження, здійснено написання первинної документації, сформовано групи пацієнтів, забезпечено організацію та проведення клінічного та лабораторного обстеження пацієнтів, проведено статистичну обробку одержаних даних із використанням пакета ліцензованих прикладних програм "Microsoft Excel 2007" та "SPSS for Windows. Release 13.0", проведено їх систематизацію та аналіз, написано усі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, зокрема написані у співавторстві, в яких дисертанту належить ідея публікації, отримання та обробка результатів, підготовка публікації до друку. Співавтори робіт (науковий керівник, співробітники кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології, директор інституту в складі закладу вищої освіти НДІ ГІОРПФ, проректор закладу вищої освіти з наукової роботи) забезпечували консультативну, методологічну та організаційну допомогу у виконанні дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи впроваджені в практику закладів охорони здоров'я. У співавторстві в опублікованих наукових працях участь дисертанта є визначальною.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій.

Результати дисертаційної роботи Васько Марини Юріївни базуються на дослідженні, що проводилося у декілька етапів. Перед проведенням клініко-лабораторного дослідження пацієнтів було розподілено на декілька груп. До I групи (контрольної) увійшли 18 осіб із здоровим пародонтом та відсутньою або компенсованою соматичною патологією. До II групи увійшли 12 осіб із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості та стандартною методикою лікування. III групу склали 12 осіб із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості зі стандартною методикою лікування та призначенням препарату на основі піоглітазону у ранкові години. До IV групи увійшли 12 осіб із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості та стандартною методикою лікування з призначенням препарату на основі піоглітазону у вечірні години.

Усім пацієнтам проводили анкетування на виявлення хронотипу працездатності (тест Хорна-Остберга в модифікації С.І. Степанової) та анкетування на оцінку якості життя за допомогою опитувальника MOS SF-36, загальноклінічне стоматологічне обстеження, визначення гігієнічного індексу Гріна-Верміліона (ОHI-S), папілярно-альвеолярно-маргінального індексу РМА в модифікації Рагма, пародонтального індексу Рассела, індексу кровоточивості ВОР, визначення глибини пародонтальних кишень, рівня ясенного краю та втрати епітеліального прикріплення, рентгенологічне дослідження (ортопантомограма), визначення рівня експресії мРНК генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1* у клітинах букального епітелію.

На *першому* етапі проводили дослідження клінічних показників у пацієнтів всіх груп до проведення лікувальних заходів. На *другому* етапі визначали експресію мРНК генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1* у клітинах букального епітелію та їх залежність від хронотипу, віку та статі. На

третьому етапі досліджували зміну клініко-лабораторних показників через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік. На *четвертому* етапі проводили динамічне порівняння клініко-лабораторних показників пацієнтів дослідних груп через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік.

У роботі використаний статистичний аналіз із достатнім рівнем вірогідності отриманих результатів, забезпечено сучасний методичний рівень. Методи обстеження, які були обрані дисертанткою, відповідають меті та завданням роботи, рівню розвитку сучасної медичної науки, що, зі свого боку, дає авторці змогу робити чіткі, науково обґрунтовані висновки, які мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення, розробити рекомендації, що є корисними для практичної ланки охорони здоров'я.

Практичні рекомендації можуть бути впроваджені в діяльність стоматологічних відділень закладів охорони здоров'я.

6. Характеристика первинної документації.

Комісія, затверджена наказом № 25-Н від 05.03.2024 року у складі: д.мед.н., професора кафедри післядипломної освіти лікарів-стоматологів Силенка Юрія Івановича (голова комісії), к.мед.н., доцента кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології Марченко Ірини Ярославівни, к.мед.н., старшого наукового співробітника Шликової Оксани Анатоліївни, перевірила стан первинної документації і матеріалів дисертації Васько Марини Юріївни та встановила, що документи представлені у повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених досліджень Васько М.Ю. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Заключення комісії з питань біоетики.

При виконанні роботи здобувач дотримувався вимог щодо гуманного

ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародними рекомендаціями Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законів України, наказів МОЗ України та вимог Етичного кодексу лікаря України. Комісією з питань біомедичної етики закладу вищої освіти «Полтавський державний медичний університет» (протокол №224 від 22.02.2024 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукове значення роботи.

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у підвищенні ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості шляхом вибору оптимальної методики пародонтального лікування із застосуванням препарату із хроноособливостями.

За даними ВООЗ, які ґрунтуються на обстеженні населення 53 країн, найвищий рівень захворювань тканин пародонту припадає на вік 35-44 роки (від 65% до 98%). За даними 2010 р., розповсюдженість даної патології збільшувалася з віком, із різким збільшенням між третім та четвертим десятиліттями життя, досягаючи піку у віці 40 років.

За останні 10–15 років розповсюдженість захворювань пародонту значно підвищилась, особливо в підлітків та осіб молодого віку. Це наштовхує на думку про те, що донозологічна діагностика недостатня, існуючі методи їх прогнозування і профілактики недосконалі, а методи лікування бажають бути більш ефективними та враховувати індивідуальні особливості кожного пацієнта, наприклад добові біоритми.

У нашому дослідженні ми вивчали ранкову та вечірню експресію *Per1*, *Cry1*, *Bmal1* та *Clock* серед осіб контрольної групи в залежності від хронотипу, віку та статі.

Отримані результати показали, що *Per1* демонструє однакову ритмічну експресію, яка досягає максимуму рано вранці (о 07:00) і знижується ввечері,

незалежно від хронотипу, віку та статі ($P_1 < 0,05$). Було встановлено вечірнє превалювання експресії *Clock* у жайворонків та сов, як у чоловіків, так і у жінок ($P_1 < 0,05$). Серед двох вікових груп *Clock* показав вищий рівень вечірньої експресії в першій віковій групі (36-40 років) ($P_2 < 0,05$) і не мав статистично значимої різниці між показниками в другій віковій групі (41-45 років). Стать і вік не виявили впливу на експресію *Clock*. Експресія *Bmall* показала максимальний рівень увечері (о 19:00) і поступове зниження до ранку (о 07:00), незалежно від хронотипу, статі та віку ($P_1 < 0,05$). Рівень експресії *Cry1* виявився вищим о 19:00 незалежно від хронотипу та віку. У жінок рівень експресії *Cry1* також був вищим ввечері, а у чоловіків – вранці. Отримані результати щодо експресії *Cry1* у різних групах за хронотипом, віком та статтю не були статистично значимими. Хронотип, стать і вік не виявили впливу на експресію *Per1*, *Bmall* та *Cry1*.

Після цього проводили визначення рівня ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Cry1*, *Bmall* та *Clock* у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості. Встановили, що показники експресії генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* у різних групах не співпадають між собою, інколи мають хаотичний порядок та не піддаються закономірностям нормальної циркадної експресії генів, яку вивчали в багатьох дослідженнях. Можемо припустити, що такий розмах у показниках спричинений впливом десинхронозу на механізми циркадної регуляції у клітинах букального епітелію.

Для того, щоб прослідкувати ефективність проведеного лікування, у нашій роботі ми проводили оцінку клінічних та лабораторних показників у терміни 3 місяці, 6 місяців та 1 рік у II, III та IV групах у порівнянні з контрольною групою.

Аналіз отриманих лабораторних даних серед досліджуваних II групи показав, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Clock* та *Cry1* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників вечірньої експресії

Cry1 була статистично значимою ($p < 0,001$). Оцінка результатів серед досліджуваних III групи показала, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Cry1*, а також вечірньої експресії *Clock* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Cry1* була статистично значимою ($p < 0,001$). Аналіз отриманих даних серед досліджуваних IV групи виявив, що рівень ранкової та вечірньої експресії *Per1*, *Clock* та *Cry1* збільшився через 1 рік після проведеного лікування у порівнянні з початковими показниками. До того ж, зміна показників ранкової експресії *Per1* та *Cry1* була статистично значимою ($p < 0,001$).

Показники експресії *Per1*, *Bmal1* та *Cry1* у всіх дослідних групах через 1 рік після проведення лікування були майже рівні експресії досліджуваних контрольної групи. Повернення значень експресії генів до рівня, близького значенням контрольної групи, є гарним прогностичним показником та свідчить про зменшення запального процесу і усунення десинхронозу.

Аналізуючи індексні показники, отримали статистично значимі зменшення значень індексу ОНІ-S, індексу РМА, пародонтального індексу Рассела та індексу кровоточивості у всіх дослідних групах через 3 місяці, 6 місяців та 1 рік ($p < 0,001$). Аналізуючи показники глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення, отримали статистично значиме клінічне покращення вже через 3 місяці після проведеного лікування у пацієнтів всіх груп та збереження даних змін практично на тому ж рівні через 6 місяців та 1 рік диспансерного спостереження ($p < 0,001$). Зміни показників глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення у фронтальній ділянці не мали статистичної значимості.

Клінічне покращення відображало підвищення фізичної шкали (РН) рівня якості життя через 1 рік після проведеного лікування. Показник фізичної шкали (РН) якості життя в II групі підвищився з $47,658 \pm 0,434$ на $52,808 \pm 0,448$, у III групі - з $48,042 \pm 0,375$ на $53,808 \pm 0,448$, у IV групі - з $48,317 \pm 0,217$ на $54,775 \pm 0,263$ через 1 рік, що мало статистичну значимість

($p < 0,001$). Разом з тим спостерігали погіршення показників психічної шкали (МН) якості життя, що не мало статистичної значимості. Показник психічної шкали (МН) якості життя у II групі змінився з $31,933 \pm 0,583$ на $30,105 \pm 0,796$, у III групі - з $32,208 \pm 0,513$ на $30,292 \pm 0,599$, у IV групі - з $34,233 \pm 0,471$ на $32,342 \pm 0,650$. Дані зміни можна пояснити впливом хронічного стресу на психоемоційний стан ($p = 0,001$).

Для того, щоб визначити яка схема призначеного лікування була найбільш ефективною ми проводили динамічне порівняння клініко-лабораторних показників II, III та IV груп. Встановлено, що динаміка всіх досліджуваних нами параметрів у пацієнтів II, III та IV груп у період 3 місяці, 6 місяців та 1 рік практично не відрізняються. Проте у пацієнтів III групи, яка, окрім стандартного лікування, отримувала препарат із хронозалежністю у рекомендовані години прийому, можна спостерігати кращу динаміку по певним показникам, а саме індекс РМА, пародонтальний індекс Рассела, індекс кровоточивості. Дані індекси безпосередньо пов'язані або характеризують вираженість кровоточивості ясен. Тому можна припустити, що прийом препарату на основі піоглітазону згідно його циркадної стадії дійсно має позитивний вплив на судинну ланку, а саме на проникність судин та функцію ендотелію.

9. Теоретичне значення.

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням, в якому проведено клініко-лабораторне обґрунтування вибору оптимальної методики пародонтального лікування із застосуванням препарату із хроноособливостями для підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 214 сторінках машинописного тексту, з яких – 132 сторінки займає основний текст. Робота складається з трьох розділів власних досліджень, аналізу і обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список

використаних джерел літератури містить 172 найменування (20 сторінок), з яких 29 – кирилицею, 143 – латиницею. Роботу ілюстровано 25 таблицями і 27 рисунками.

Дисертація повністю відповідає вимогам до її оформлення, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

11. Практичне значення роботи полягає у тому, що

- визначення експресії генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* у клінічно здорових людей дозволить виявити можливий стан десинхронозу, що може вказувати на виникнення запальних процесів у слизовій оболонці порожнини рота або вплив хронічного стресу на організм;
- визначення експресії генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості до та після лікування дозволить оцінити циркадну регуляцію процесів у тканинах пародонту;
- призначення в комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту системних препаратів на основі піоглітазону дозволить вплинути на судинну ланку, нормалізуючи проникність судин, функцію ендотелію, та підвищити ефективність терапії;
- впровадження у діяльність стоматологічних відділень закладів охорони здоров'я (Комунальне підприємство «3-а міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради» (акт впровадження липень 2023 року – лютий 2024 року), Комунальне підприємство «4-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради ім. Л.Ф. Куроєдова» (акт впровадження липень 2023 року – лютий 2024 року), Комунальне підприємство «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка» Полтавської обласної ради » (акт впровадження липень 2023 року – лютий 2024 року)).

12. Повнота опублікування результатів дисертації.

За темою дисертації опубліковано 3 наукові праці, із них 3 статті у фахових наукових виданнях (1 публікація у науковому фаховому виданні, затверженому МОН України; 2 – у наукових періодичних виданнях, що реферуються наукометричною базою Scopus, із них 1 стаття у виданні, віднесеному до другого квартилю). Дисертація повністю опублікована відповідно до вимог Постанови Кабінету Міністрів України № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 р.

13. Апробація результатів дисертації.

Результати дослідження і основні положення роботи оприлюднено на науково-практичних конференціях: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід в профілактиці, діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови і шиї» (м. Полтава, 29 вересня 2021 р.), Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2021» (м. Полтава, 3 грудня 2021 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука – 2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування стоматологічних захворювань» (м. Полтава, 24 листопада 2023 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Профілактика – запорука стоматологічного здоров'я нації» (м. Полтава, 29 лютого – 1 березня 2024 р.).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

Публікації, в яких були опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Interrelation of biological rhythms and circadian hormones producement and their impact on medicine usage / M. Y. Vasko, I. M. Tkachenko, O.V. Pavlenkova, O. A. Pysarenko // *Wiadomosci Lekarskie.* – 2021. – Т. 74, issue 8. – P. 1970-1972. PMID: 34537752. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*
2. Васько М. Ю. Оцінка якості життя у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // *Мультидисциплінарний підхід в профілактиці діагностиці і лікуванні онкологічних захворювань голови та шиї : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 29 вересня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 12-14. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку).*
3. Індексна оцінка пародонтологічного статусу у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)», (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, // *Український стоматологічний альманах.* – 2021. – № 3 (дод.). – С. 17. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку).*
4. Вплив навантажень під час гігієнічних процедур на реставрації дефектів твердих тканин зубів пришийкової ділянки в контексті комп'ютерного моделювання : матеріали Всеукр. міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнар. участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя заснування УМСА)»,

- (м. Полтава, 8 жовтня 2021 р.) / І. М. Ткаченко, Н. М. Браїлко, А. В. Лемешко, М. Ю. Васько // Український стоматологічний альманах. – 2021. – № 3 (дод.). – С. 80. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку).*
5. Клінічна оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко, В. В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2021. – Т. 21, вип. 3 (75). – С. 52–57. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку).*
 6. Influence of age, gender characteristics, chronotype on the expression of core clock genes *Per1*, *Clock*, *Bmal1* and *Cry1* in buccal epithelium / M. Y. Vasko, I. Y. Marchenko, M. A. Shundryk, O. A. Shlykova, I. M. Tkachenko, I. P. Kaidashev // Acta Biochim Pol. – 2022. № 69(4). – P. 883-888. doi: 10.18388/abp.2020_6408. PMID: 36252103. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*
 7. Зв'язок показників пародонтального здоров'я із особливостями циркадної ритмічності у клітинах букального епітелію : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених «Медична наука – 2022», (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2022. – Т. 22, вип. 3-4.– С. 105-109. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку).*
 8. Особливості взаємозв'язку захворювань тканин пародонту із соматичними захворюваннями (огляд літератури) / М. Ю. Васько, І. М. Ткаченко // Український стоматологічний альманах. – 2023. - № 1. – С.

6-11. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Васько Марини Юріївни відповідає спеціальності 221 – Стоматологія.

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо.

За період навчання в аспірантурі здобувачка набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 221 – Стоматологія, оволоділа необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення клінічних досліджень, узагальнення та аналізу отриманих результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи.

Постійно поглиблює свої знання з пропедевтики терапевтичної стоматології та суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.

Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про Порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

ПОСТАНОВИЛИ:

На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів, учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота аспірантки кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології Васько Марини Юріївни на тему: «Особливості терапевтичного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добових біологічних ритмів людини» є закінченим науковим дослідженням, яке містить науково обґрунтовані результати щодо вирішення завдання сучасної стоматології, а саме клініко-лабораторного обґрунтування вибору оптимальної методики пародонтальної терапії із застосуванням препарату із хроноособливостями при лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості.

Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 року та вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки України від 12.01.2017 року № 40 та може бути представлена до офіційного захисту за спеціальністю 221 – Стоматологія.

Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару,

д.мед.н., професор

Секретар фахового семінару,

к.б.н., доцент



Дмитро **КОРОЛЬ**



Валентина **СОКОЛЕНКО**