

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Васько Марини Юрїївни «Особливості терапевтичного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добових біологічних ритмів людини», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 – «Стоматологія»

### Актуальність обраної теми дисертації, зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Пародонтит – одна із найбільш поширених стоматологічних хвороб, яка обумовлена значною кількістю місцевих та загальних чинників. Відомо, що «організм не ідентичний самому собі в різні моменти часу». Циркадіанний водій ритму реагує на різні параметри освітленості: довжину хвилі, тривалість і час дії. Неузгодженість цілодобового ритму (десинхроноз) є одним з факторів розвитку патологічних процесів в організмі та розглядається як провісник хвороби, що проявляється різними за характером і ступенем вираженості вегетативними, імунними, ендокринними порушеннями, розладом діяльності серцево-судинної, дихальної, травної та інших функціональних систем. Будь-які неузгодженості біоритмів, якщо вони перевищують гомеостатичну потужність, призводять до патології.

Все більше науковців доводять, що біологічні ритми необхідно враховувати при призначенні будь-якого лікування. Адже на різних етапах циклу наша сприйнятливність до ліків значно відрізняється. Хронотерапія намагається знайти циркадіанну стадію, коли лікарський препарат буде найбільш ефективним. Підвищити ефективність терапевтичного лікування можна враховуючи індивідуальні біологічні ритми людини. Тому завдання, яке ставить перед собою дисертантка - клініко-лабораторне обґрунтування вибору оптимальної методики пародонтального лікування із застосуванням препарату із хроноособливостями є важливим і актуальним.

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 р.р., 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 р.р.. Авторка була безпосереднім виконавцем фрагментів зазначених науково-дослідних робіт.

### **Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у роботі**

Дисертаційна робота є закінченим самостійним дослідженням, яке вирішує поставлену задачу щодо підвищення ефективності лікування пацієнтів із проявами хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добового типу працездатності.

Разом із науковим керівником Ткаченко І.М. дисертантка визначила тему, мету, завдання дослідження. Авторкою особисто проведено реферування та критичний аналіз літературних джерел з проблеми, що вивчалася, клінічні дослідження, проведена систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання основних наукових положень, висновків. Лабораторні дослідження проводилося на базі ЦНДЛ ПДМУ.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь дисертантки є провідною.

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

Під спостереженням дисертанта знаходилися 54 особи віком від 36 до 45 років, які відповідали критеріям вибору та були розподілені на 4 дослідні групи. До I групи (контрольної) увійшло 18 осіб зі здоровим пародонтом та відсутньою або компенсованою соматичною патологією; до II групи - 12 досліджуваних із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості та обраною стандартною методикою лікування; до III групи - 12 досліджуваних із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня

тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та призначення піоглітазону, який призначався в ранкові години; до IV групи - 12 досліджуваних із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості та обраною схемою лікування, що включала стандартну методику та призначення піоглітазону всупереч рекомендованих годин прийому, а саме у вечірні години. Тобто, дисертанткою чітко сформовані групи, які дали можливість провести порівняння та отримати об'єктивні результати.

Після всебічного обстеження, встановлення діагнозу та стадії захворювання всім хворим було призначено стандартне місцеве пародонтологічне лікування, яке обговорили та узгодили з пацієнтом, що поділене на 4 послідовних фази та включало санацію, професійну гігієну, проведення навчання навичкам гігієни порожнини рота, підбір засобів та предметів індивідуальної гігієни. У якості місцевої медикаментозної терапії призначали полоскання 0,05% р-ном хлоргексидину 2 р/день 7 днів та аплікацію на ясна «Метрогіл-Дента» 2 р/день 7 днів.

Оцінювали стан тканин пародонта через 3,6 місяців. Далі проводили диспансерне спостереження за хворими відповідно термінам - 4 рази на рік (фаза 2). За показаннями проводили реставраційне лікування, постійне протезування з використанням шин та шин-протезів (Фаза 3). Після активної пародонтальної терапії проводили загальну підтримуючу терапію, що включала в себе інструктаж з гігієни порожнини рота, повторне видалення зубних відкладень, оброблення поверхні коренів зубів та хірургічні втручання за показаннями (фаза 4).

Клінічні дослідження були проведені за стандартною схемою. Визначали рухомість зубів за Ентіним. Визначали глибину пародонтальних кишень (PPD) за допомогою градуйованого пародонтального зонда WHO CPI та заносили показники до пародонтальної карти. Стан гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою спрощеного індексу гігієни порожнини рота ОНІ-S. Ступінь запалення ясен оцінювали за допомогою індексу РМА в модифікації Рагма. Вираженість запально-деструктивних змін у пародонті (їх поширеність

і інтенсивність) оцінювали за допомогою пародонтального індексу Рассела.

З метою дослідження впливу десинхронізації центрального та периферійного молекулярного годинника на перебіг та лікування хворих з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості проведено визначення експресії мРНК генів *Clock* (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), *Bmal1* (brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein-1), транскрипційного фактору *Period* (*Per1*), гену білка криптохрому 1 (*Cry1*) в зразках букального епітелію у осіб з групи контролю та пацієнтів з встановленим діагнозом хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості в залежності від добового типу працездатності. Проводилась панорамна томографія пацієнтам.

Для об'єктивізації результатів анкетували пацієнтів на виявлення хронотипу працездатності (тест Хорна-Остберга в модифікації С.І. Степанової) та на оцінку якості життя MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status).

Дисертантка використала методологію та комплекс методів дослідження, які в повній мірі дали можливість оцінити результати проведеної роботи. Важливим у дослідженнях є наявність груп порівняння. Висновки є теоретичним обґрунтуванням результатів проведеної роботи.

### **Ступінь новизни результатів дисертаційного дослідження**

Важливим і новим в даному дослідженні є врахування індивідуальних біологічних ритмів стоматологічних пацієнтів, які мають хвороби тканин пародонта та враховано це під час лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості.

Вперше проведено визначення рівня експресії мРНК генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1*, *Cry1* у клітинах букального епітелію осіб контрольної групи в залежності від віку, статі та хронотипу, а також до та після проведеного лікування.

Вперше на підставі результатів клінічних та лабораторних досліджень порівняно методики лікування хронічного генералізованого пародонтиту II

ступеня тяжкості із застосуванням системного препарату із хроноособливостями.

### **Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації**

Матеріали дисертації повністю висвітлені в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи висвітлено у 8 наукових працях, із яких: 1 стаття, надрукована у фаховому виданні, рекомендованих МОН України, 2 – у закордонних виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus, 5 – тези наукових конференцій.

Основні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на Міжнародних та Всеукраїнських науково-практичних конференціях.

### **Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання**

Отримані в результаті проведених клініко-лабораторних досліджень дані мають теоретичне і практичне значення для лікарів, в тому числі і стоматологів.

Результати досліджень впроваджені у стоматологічних відділеннях медичних закладів м. Полтава (КП «4-а МКЛ ПМР ім. Леоніда Куроєдова», КП "Полтавський обласний центр стоматології - скп", КП «3-а МКЛ Полтавської міської ради»). Також, результати досліджень були впроваджені у навчальний процес медичних закладів вищої освіти, зокрема: кафедра ортопедичної стоматології Тернопільського НМУ ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця, кафедри терапевтичної стоматології ДДМУ.

Розуміння механізму зв'язку між циркадним годинником та клітинним циклом дасть можливість створенню нових підходів до лікування, що допоможе усунути десинхроноз і буде сприяти підвищенню ефективності лікування та успішному прогнозуванню результатів лікування. Напрацювання авторки раціонально було б оформити у вигляді авторського права, технології.

### **Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення**

Дисертація оформлена згідно вимог до такого виду робіт, традиційно

структурована, складається із переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, об'єктів та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, розділу «Аналіз результатів дослідження та їх обговорення», висновків, списку використаної літератури, додатків. Робота проілюстрована таблицями, рисунками та фотографіями.

У вступі переконливо обґрунтована актуальність представленої роботи, чітко визначена мета та наведені конкретні завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження сформульовані у відповідності до тематики дисертації, викладені наукова новизна роботи, практична значимість, наведена кількість публікацій.

**РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ** має 6 підрозділів, в яких наведені сучасні дані про розповсюдженість захворювань тканин пародонту серед осіб різних вікових категорій та особливості взаємозв'язку із загальним станом організму, критерії оцінки захворювань тканин пародонту та якості проведених лікувальних заходів, особливості терапевтичного ведення пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості, поняття про біологічні ритми людини, взаємозв'язок біологічних ритмів з виробленням добових гормонів, хронічний стрес та його вплив на здоров'я тканин пародонту.

Джерела, використані дисертанткою є сучасними, актуальними, повністю відповідають тематиці дослідження, дали можливість на достатньо високому рівні оцінити стан проблеми, яка вивчається, що свідчить про ерудицію дисертанта, вміння аналізувати, критично мислити, робити висновки. Розділ закінчується узагальненням та вказує на необхідність подальшого вивчення.

## **РОЗДІЛ II МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

2.1 Розробка дизайну дослідження та вибір пацієнтів, в якому приведений дизайн дослідження, наведені групи.

2.2 Методи обстеження та їх характеристика, в якому представлені клінічні, лабораторні, променеві, статистичні методи дослідження, анкетування.

В розділі дуже розлого представлені клінічні методи дослідження (визначення рухомості зубів за Ентіним, індекс гігієни порожнини рота ОНІ-S, індекс РМА в модифікації Parma, пародонтальний індекс Рассела), які можна було б скоротити та надати посилання, оскільки вони добре відомі стоматологічному загалу.

**РОЗДІЛ III КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП** має 4 підрозділи, в яких представлені результати щодо розподілу пацієнтів досліджуваних груп, клінічних показників досліджуваних груп до проведення лікувальних заходів, визначення рівня експресії генів *Per1*, *Bmall*, *Cry1*, *Clock* у осіб контрольної груп спостереження в залежності від хронотипу, віку та статі.

Отримані результати свідчать про незадовільну гігієну порожнини рота, високі показники пародонтальних індексів у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості. У них виявили знижені показники фізичної та психічної шкали рівня якості життя у порівнянні із контрольною групою.

У осіб контрольної групи виявили переважання ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Clock* в обох групах за хронотипом та вищий рівень вечірньої експресії *Bmall* у порівнянні з ранковою як у «сов», так і «жайворонків». Різниця між показниками вечірньої експресії *Clock* між «совами» та «жайворонками» була статистично значимою ( $p_2 < 0,05$ ).

Рівень експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmall* та *Cry1* не виявив статистично значимої різниці показників залежно від віку та від статі.

Показники експресії генів циркадного годинника *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* у різних групах пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості не співпадають між собою, інколи мають хаотичний порядок та не піддаються закономірностям нормальної циркадної експресії генів, яку вивчали в багатьох дослідженнях.

Отримані результати є теоретичним підґрунтям для проведення подальшого дослідження.

Розділ інформативний, добре описаний, ілюстрований таблицями, рисунками, дані статистично оброблені, проведене порівняння результатів різних груп дослідження.

Слід звернути увагу на оформлення таблиць та рисунків згідно вимог.

#### **РОЗДІЛ IV КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП У РІЗНІ ТЕРМІНИ ЛІКУВАННЯ**

В ньому представлені результати дослідження в кожній групі спостереження через 3, 6 та 12 місяців після початку проведеного лікування. Отримані позитивні результати, які виявили вже через короткий період часу (3місяці) та зберігалися на достатньому рівні протягом подальшого спостереження.

Аналіз клінічних показників у досліджуваних групах показав статистично значиме збільшення фізичної шкали (PH) якості життя через 1 рік після лікування ( $p < 0,001$ ). Психічна шкала (MH) якості життя продемонструвала зниження показників через 1 рік у досліджуваних групах із показником статистичної значимості  $p = 0,001$ , що може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан. Покращилися всі досліджувані клінічні показники (гігієнічний індекс, показник РМА, пародонтальний індекс Рассела, показник індексу кровоточивості ВОР, глибина пародонтальних кишень, втрата епітеліального прикріплення).

Порівняння рівня експресії генів *Per1*, *Clock*, *Bmal1* та *Cry1* у досліджуваних групах на момент обстеження та через 1 рік показало статистично значиму зміну показників вечірньої експресії *Cry1* у II групі, ранкової експресії *Per1* та вечірньої експресії *Cry1* у III групі, ранкової експресії *Per1* та *Cry1* у IV групі ( $p < 0,001$ ), що показало позитивний вплив проведеного лікування.

Розділ є інформативним, добре описаний, дані дослідження представлені в таблицях.



## **РОЗДІЛ V ДИНАМІЧНЕ ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПАЦІЄНТІВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП**

У даному розділі проведено порівняння окремих досліджуваних показників пацієнтів різних груп спостереження, що дало об'єктивну оцінку отриманих результатів. Виявлено, що II група, якій призначили стандартну методику лікування, продемонструвала найгіршу динаміку у порівнянні з III та IV групами за показниками фізична шкала (PH) якості життя, індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР, глибина пародонтальних кишень та втрата епітеліального прикріплення. IV група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон всупереч рекомендованим годинам прийому, показала найкращу динаміку по показникам фізична шкала (PH) якості життя, глибини пародонтальних кишень та втрати епітеліального прикріплення. А III група, яка, окрім стандартного лікування, отримувала піоглітазон у рекомендовані години прийому, показала найкращу динаміку по показникам індекс РМА, індекс РІ, індекс ВОР. Дані індекси безпосередньо пов'язані або характеризують вираженість кровоточивості ясен. Тому можна припустити, що прийом піоглітазону згідно його циркадної стадії дійсно має позитивний вплив на судинну ланку, а саме на проникність судин та функцію ендотелію.

Дисертанткою отриманий результат, який обумовлює необхідність подальшого дослідження цього питання та можливостей вибору оптимальної методики пародонтального лікування із застосуванням препарату із хроноособливостями.

**В РОЗДІЛІ «АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ»** дисертантка узагальнює результати, порівнюючи з дослідженнями інших науковців. В кінці приведені всі публікації автора, що немає сенсу робити, оскільки вони були представлені після кожного розділу власних досліджень.

Висновки (їх 5) є логічним теоретичним завершенням виконаної роботи, відповідають завданням, оснований на результатах проведеного дослідження.

Під час вивчення дисертаційної роботи Васько Марини Юріївни не було

виявлено порушень академічної доброчесності.

Під час ознайомлення з дисертацією виникли запитання, на які прошу дати відповідь:

1. Ви включали у групи дослідження пацієнтів без виявленої соматичної патології або із соматичною патологією компенсованої форми. Які основні фактори були причиною хвороби пародонта у Ваших пацієнтів?

2. Які особливості терапевтичного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добових біологічних ритмів людини Ви можете запропонувати?

3. Чому Ви вибрали для своїх досліджень саме піоглітазон?

4. Чим обумовлений вибір часу проведених лабораторних досліджень (7.00 і 19.00)?

Дисертація оформлена у відповідності до вимог, які є до такого виду праці, написана гарною діловою українською мовою, хоча зустрічається незначна кількість опісок. Зауваження та побажання, які виникли в процесі ознайомлення з роботою не стосуються її наповнення, мають рекомендаційний характер та ні в якому разі не впливають на наукову та практичну цінність представленого дослідження.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Представлена для присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 221 - «Стоматологія» робота Васько Марини Юріївни «Особливості терапевтичного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добових біологічних ритмів людини» є завершеною самостійною працею, яка присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології – клініко-лабораторного обґрунтування вибору оптимальної методики пародонтального лікування із застосуванням препарату із хроноособливостями. Дисертаційна робота Васько Марини Юріївни за своєю актуальністю, метою і завданнями дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження

ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 та сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» а її авторка *Васько Марина Юріївна* заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія».

### Рецензент

завідувачка кафедри  
дитячої терапевтичної стоматології  
Полтавського державного медичного  
університету МОЗ України  
Заслужений лікар України,  
доктор медичних наук, професор



Людмила КАСЬКОВА



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ  
\* Начальник відділу кадрів

З. І. Бойко