

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Назарян Розани Степанівни на дисертацію Васько М.Ю. на тему:

**«ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ II СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД
ДОБОВИХ БІОЛОГІЧНИХ РИТМІВ ЛЮДИНИ»,**

подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона
здоров'я за спеціальністю 221-Стоматологія створену для разового захисту

спеціалізовану вчену раду при

Полтавському державному медичному університеті
Міністерства охорони здоров'я України

Актуальність теми дослідження.

Проблема захворювань пародонта на сьогоднішній день займає провідне місце серед основних стоматологічних захворювань. Це викликано їх значною розповсюдженістю, труднощами у визначенні етіологічних та патогенетичних чинників, та, як наслідок складнощами у підборі лікування, що у свою чергу призводить до значної втрати зубів пацієнтами. У розвитку дистрофічно-запальних захворювань пародонта, зокрема генералізованого пародонтиту, виділяють цілу низку добре досліджених різноманітних провідних факторів. До них відносять пародонтопатогенну мікрофлору, судинні та мікроциркуляторні порушення, порушення обміну речовин (білків, ліпідів, мінеральних речовин, вітамінів тощо), імунологічні порушення тощо. Поряд з цим існує велика кількість невизначених остаточно шляхів діагностики та етиопатогенетичного підходу у лікуванні. Така складність і викликає необхідність зробити крок у бік ретельного індивідуального вивчення стану організму і тканин пародонта у конкретного хворого.

Отже, широка розповсюдженість даного захворювання, особливості перебігу, труднощі та значна тривалість лікування нашою хвоють на думку

пошуку ефективних донозологічних критеріїв діагностики та врахування індивідуальних особливостей кожного пацієнта, наприклад добових біоритмів. При цьому розробка комплексу порівняльних наукових досліджень дозволила обґрунтувати вибір оптимальної терапевтичної методики із застосуванням препарату із хроноособливостями для підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеню тяжкості, що є важливим та своєчасним. У зв'язку з цим наукова робота, яка була проведена Васько Мариною Юріївною є актуальною та має велике практичне значення.

Обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

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.

Слід відзначити, що отримані в процесі дослідження результати свідчать про наявність значущого статистичного зв'язку між клініко-лабораторними показниками пацієнтів досліджуваних груп у різні терміни спостереження та ефективністю застосування препаратів з хроноособливостями.

Отримані здобувачем та систематизовані дані можуть слугувати достатнім обґрунтуванням для подальшого дослідження, розробки та вдосконалення вивчення експресії генів циркадного годинника у клітинах

букального епітелію та обґрунтування її залежності від хронотипу, віку та статі.

Особливої уваги заслуговує запропонований підхід щодо визначення основних генів циркадного годинника порожнини рота, які мають вплив на добовий хронотип працездатності та розроблення методики їх визначення при проведенні клініко-лабораторних досліджень.

Враховуючи особливості методологічних підходів авторка мала змогу дослідити зміну клініко-лабораторних показників пацієнтів груп спостереження при призначенні системного препарату, який впливає на стан судинної стінки.

Наукова новизна досліджень, отриманих результатів у даній роботі свідчить про сприйняття та розуміння дисертанткою складності проблеми, не викликає сумнівів та базується на отриманих нових даних, які є результатом досліджень дисертантки та зазначають пріоритетність досліджень у даній галузі науки. Отже, у дисертаційному дослідженні вперше проведено дослідження, що стосується врахування індивідуальних біологічних ритмів у призначенні лікування пацієнтам із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості; вперше було виявлено, що при пародонтиті можливий внесок у патогенез і десинхронозу, який можливо виявити за рівнями експресії мРНК генів *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* у клітинах булакального епітелію; вперше проведено визначення рівня експресії мРНК генів *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* у клітинах булакального епітелію осіб контрольної групи в залежності від віку, статі та хронотипу; вперше проведено визначення рівня експресії мРНК генів *Per1*, *Clock*, *Bmall*, *Cry1* у клітинах булакального епітелію пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості 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.

Як зауваження, хотілося б визначити, що у рамках дисертаційного

дослідження абсолютна пріоритетність у положеннях наукової новизни, більш доцільна щодо глобального відкриття наукового напрямку, або до глобального та остаточного вирішення наукової проблеми. Однак, слід відзначити, що, незважаючи на дані зауваження, постулати наукової новизни свідчать про високий науковий досвід та зрілість сприйняття автором такої складної та малодослідженої у доказовому аспекті проблеми сучасної пародонтологічної практики.

Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення дисертації.

Дисертаційна робота оформлена згідно останніх вимог МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

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 входить до наукометричної бази Scopus, із них 1 стаття у виданні, віднесеному до другого квартилю; 5 – тези наукових конференцій. 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.

Робота написана українською мовою, науковий стиль чіткий та зручний для сприйняття.

У вступі, що викладений на 6 сторінках, переконливо обґрунтовано актуальність теми, визначений зв'язок з науковими програмами, планами, темами, чітко сформульована мета, визначені об'єкт та предмет дослідження, обґрунтована наукова новизна дослідження. Завдання поставлені у відповідності до назви та мети дослідження. У цілому розділ викладений

змістовно, структурно побудований згідно вимогам, у достатньому обсязі та не викликає зауважень.

Огляд літератури складається з шести підрозділів, викладених на 37 сторінках, які логічно пов'язані між собою. Автор за допомогою сучасної літератури, висвітлює стан проблеми, щодо обраного дослідження. У висновках вказано на те, що проблема залишається відкритою і передбачає необхідність проведення відповідних аналітичних, клінічних, статистичних, математичних, системних і комплексних досліджень належного рівня якості, майбутній взаємозв'язок між результатами яких буде сприяти розробці модифікованого індивідуалізованого протоколу пародонтологічного лікування з врахуванням циркадних критеріїв для кожного пацієнта індивідуально, задля збільшення рівня якості проведеного лікування. Все це вказує і засвідчує актуальність обраної тематики дисертаційної роботи та потребу у розробці індивідуалізованого протоколу лікування пародонтиту II ступеню з урахуванням вищезазначених особливостей, а проведений аналіз наукової літератури дозволив авторові систематизувати доступні дані для їх подальшого синтезу та аналізу з видокремленням найбільш вагомих невирішених аспектів у формі сформульованих мети та завдань дисертаційного дослідження.

Літературні джерела, використані дисертантом, інформативні, сучасні, дають можливість достатньо повно розкрити питання, які потребують висвітлення. Стиль викладання, послідовність і глибина вивчення кожного питання свідчить про наукову грамотність здобувача. На наш погляд, як зауваження до розділу можливо розглядати те, що було б доцільно надавати більш скорочено підрозділ 1.3, у якому автор дуже розгорнуто аналізує наявні та актуальні напрямки лікування саме II ступеню пародонтиту та розділи 1.4 та 1.5 можна було б об'єднати як такі, що відповідають одній тематиці.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» викладений на 16 сторінках та складається з трьох підрозділів, в яких наведено характеристика

об'єктів дослідження, схема запропонованого програмного підходу щодо вирішення проблеми, а також наведена характеристика методів дослідження, що використані у роботі, тобто описані клінічні, лабораторні та математичні методи досліджень. Розділ відрізняється інформативністю, методики відповідають завданням дослідження. Однак, треба відзначити значне переобтяження підрозділу 2.2.1 описом методик дослідження. Підрозділ перевантажений дуже ретельною інформацією та малюнками, які можна було б обмежити посиланнями на джерело інформації. Також зайвими є пояснення ланок патогенезу пародонтиту, які вже достатньо висвітлені автором у попередньому розділі. Автор на початку розділу дуже вдало обгрунтовує майбутню тактику, так, що з представленого опису програми, етапів, концептуального дизайну дослідження, обсягу даних та вибору основних методів можна резюмувати, що обраний науковий підхід для досягнення поставленої мети і розв'язанню поставлених завдань є коректним і достатнім, а отримані результати дослідження характеризуються належним рівнем валідності, узгодженості та достовірності.

У цілому розділ побудовано вдало, інших суттєвих зауважень до розділу немає.

Третій розділ «Клініко-лабораторні дослідження пацієнтів досліджувальних груп» являє собою масштабне обгрунтування та пошук шляхів корекції та підвищення якості пародонтологічного лікування спираючись на взаємозалежності ще не визначених до сьогодні ланок патогенезу. Безумовною перевагою цього розділу, а також роботи у цілому є використання автором генетичного напрямку у підході до вивчення та розв'язання наукової проблеми. Розділ виконаний на 22 сторінках, добре ілюстрований численними рисунками та таблицями. В ході роботи дисертантом було встановлено закономірності циркадної регуляції та експресії основних генів циркадного годинника у нормі, тобто у здорових людей. Авторка визначила, що незалежно від хронотипу, віку та статі *Per1* демонструє свій пік експресії рано вранці, а саме о 07:00 год, рівень експресії

Clock, *Bmall* та *Cry1* був вищим увечері як у «сов», так і у «жайворонків», незалежно від гендерного розподілу чи вікової групи. Все це дозволило авторці зробити висновок про вплив хронотипу на вечірню експресію гену *Clock*, яка була вищою у сов, ніж у жайворонків, що належність до ранкового чи вечірнього хронотипу не виявила жодного впливу на експресію генів *Perl*, *Bmall* і *Cry1*. А також, що хронотип не має істотного впливу на циркадну регуляцію фізіологічних і метаболічних процесів у букальному епітелії, разом з тим експресія генів *Perl*, *Clock*, *Bmall* та *Cry1* не показала ніякої залежності від гендерного показника. У даному підрозділі зазначено, що вік також не продемонстрував ніякого впливу на експресію генів. Наприкінці розділу автор робить висновок, що систематизовані дані можуть слугувати достатнім обґрунтуванням для подальшого дослідження, розробки та вдосконалення у розрізі особливостей забезпечення процесу лікування, що показники експресії генів циркадного годинника *Perl*, *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, що такий розмах у показниках спричинений впливом десинхронозу на механізми циркадної регуляції у клітинах букального епітелію, а сам десинхроноз може бути як причиною розвитку захворювання, так і супроводжувати будь-який патологічний стан.

В якості зауваження щодо викладеного матеріалу, можна розглядати зауваження до розподілу об'єму отриманого наукового матеріалу. Розподіл хворих по групам повинен залишатися у рамках розділу «Матеріали та методи..», крім того, на наш погляд, розділ занадто великий, вміщує занадто велику кількість цифрового матеріалу, отже, доцільним було б починаючи з підрозділу 3.3 весь матеріал винести у окремий розділ для кращого сприйняття інформації.

У **четвертому розділі** «Клініко-лабораторне спостереження за пацієнтами досліджуваних груп у різні терміни лікування» на 29 сторінках тексту представлені результати проведення безпосередньо доказового етапу

дослідження, у якому, було доведено позитивний вплив проведеного лікування. Дуже важливим моментом у проведеному дослідженні є висунута авторкою гіпотеза, що покращення стану пацієнтів на рівні експресії генів можна прослідкувати раніше, ніж помітні клінічні зміни, а близькість показників експресії генів у пацієнтів досліджуваних груп після лікування до показників досліджуваних контрольної групи, тобто здорових осіб, може вказувати на нормалізацію циркадної регуляції процесів у тканинах пародонту та усунення десинхронозу, спричиненого генералізованим пародонтитом. Також, отримані авторкою результати вказують на позитивний вплив проведеного лікування на пародонтальний статус пацієнтів, а також на загальне фізичне здоров'я, що демонструє підвищення рівня фізичної шкали якості життя через 1 рік. Зменшення показнику психічної шкали через 1 рік після проведеного лікування може свідчити про вплив хронічного стресу на психоемоційний стан. Аналізуючи гігієнічні, гінгівальні та пародонтальні індексні показники, а також глибину пародонтальних кишень та втрату епітеліального прикріплення дисертантка робить висновок, що вже через 3 місяці після лікування настає суттєве клінічне покращення, яке зберігається практично на тому ж рівні через 6 місяців та через 1 рік диспансерного спостереження.

Згідно результатів проведеного лікування та лабораторного обґрунтування досліджуваної вибірки авторка у майбутньому може сформулювати цілу сукупність індивідуальних рекомендацій, впровадження котрих в робочий процес повинно сприяти зростанню ефективності реалізації пародонтологічних втручань та зменшенню кількості рецидивів та прогресування патологічного процесу.

Як зауваження до розділу, необхідно відзначити складність сприйняття викладеного матеріалу у підрозділі 4.1 для практичних лікарів, що у подальшому потребує трансформації результатів дослідження у доступні для сприйняття та максимально наближені до клінічного аспекту практичні рекомендації. Враховуючи важливість та масштабність генетичних

досліджень, на наш погляд, доцільно було б відокремити підрозділ 4.1. Розділ в цілому інформативний, побудований згідно принципам доказової медицини з глибокою інтеграцією в математичну складову аналізу. Принципових зауважень до розділу немає.

В п'ятому розділі «Дінамічне порівняння клінічних показників пацієнтів досліджуваних груп» на 10 сторінках автором наводиться обґрунтування клінічної значимості попередньо встановлених статистичних залежностей. Протягом достатньо тривалого шляху, аналізуючи отримані результати, авторкою зроблено висновок, 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 PI, 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 PI, індекс ВОР. Дані індекси безпосередньо пов'язані або характеризують вираженість кровоточивості ясен. Тому авторка робить закономірне припущення, що прийом піоглітазону згідно його циркадної стадії дійсно має позитивний вплив на судинну ланку, а саме на проникність судин та функцію ендотелію. Розділ дуже вдало оснащений ілюстративним матеріалом.

Як зауваження до розділу, також необхідно відзначити складність сприйняття викладеного матеріалу. Численні графіки у майбутньому мають перспективу бути трансформованими у текстовий варіант у якості практичних рекомендацій. В цілому розділ побудований вдало і більше суттєвих зауважень не викликає.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторка

достатньо повно аналізує фактичний матеріал, співставляє його з відомими даними літератури і визначає підхід до основних теоретичних і практичних узагальнень, як того потребує рівень дослідження на здобуття наукового доктора філософії. Висновки чітко відповідають поставленим завданням та направлені на виконання мети даної роботи, конкретні та аргументовані. Кожен висновок, згідно до принципів доказової медицини вміщує обсяг цифрових показників, що дозволяють вважати завдання виконаним, а саме, у загальному розумінні вирішити проблему оптимізації ефективності лікування пацієнтів із проявами хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добового типу працездатності.

Практичні рекомендації є конкретними та дають послідовність дій лікарю при застосуванні розробленого методу лікування. Робота має належний та вражаючий обсяг апробацій, впроваджень і публікацій, що повністю відображають основні результати дисертаційної роботи. Принципових зауважень до змісту, оформлення і стилю представленого у дисертації матеріалу немає.

В плані дискусії прошу надати відповіді на такі запитання:

1. Яким чином піоглітазон впливає на судинну ланку?
2. Наскільки мені відомо, існують спеціальні бази циркадних експресій генів у клітинах товстого кишківнику, стравоходу, легенях людини. Чи корелювали отримані вами результати щодо експресії генів у клітинах букального епітелію із даними цих баз?
3. На який протокол ви спиралися при призначенні лікування пацієнтам із хронічним генералізованим пародонтитом?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Васько Марини Юріївни на тему «Особливості терапевтичного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добових біологічних ритмів людини» є завершеною працею, у якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і

практичні результати, що в сукупності вирішують важливе наукове завдання в стоматології, яке полягає у клініко-лабораторному обґрунтуванні вибору оптимальної методики пародонтального лікування із застосуванням препарату із хроноособливостями.

За актуальністю теми, методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Васько Марини Юріївни на тему «Особливості терапевтичного лікування хронічного генералізованого пародонтиту II ступеня тяжкості в залежності від добових біологічних ритмів людини» відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 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», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Професорка кафедри стоматології
дитячого віку та імплантології
Харківського національного медичного
університету, д. мед. н., проф.



РОЗАНА НАЗАРЯН

