

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Скрипника Максима Ігоровича  
«Патогенетичний підхід до лікування запальних хвороб пародонта  
осіб молодого віку із ожирінням (клініко-експериментальне  
дослідження)», подану на здобуття наукового ступеня доктора  
філософії за спеціальністю 221 – Стоматологія (22 – Охорона здоров'я)

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

Тема роботи обґрунтована тим, що серед системних розладів, ожиріння – Obesity E66.9, може впливати на патогенез періодонтальних хвороб [Jepsen S, Caton JG, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):S219–S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>]. У свою чергу, ожиріння – це метаболічний розлад пандемічного масштабу, що на даний момент не має життєздатного фармацевтичного методу лікування [Liu J, Chen Y. Cell-cell crosstalk between fat cells and immune cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2024 Sep 1;327(3):E371-E383. doi: 10.1152/ajpendo.00024.2024.]. Лікарі-стоматологи позбавлені серйозних інструментів лікувати надмірну вагу, а ожиріння погіршує відповідь на стоматологічне лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом двох ініціативних НДР ПДМУ: «Розробка патогенетичної профілактики патологічних змін у порожнині рота осіб із внутрішніми хворобами (№ДР 0121U108263)» та «Особливості розвитку патологічних змін в органах системи травлення за різних умов та розробка методів їх корекції» (№ДР 0120U100502).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням автора. За допомогою наукових керівників визначено напрямки наукової роботи, сформульовані мета і завдання дослідження, методичні підходи, основні висновки, рекомендації.

Самостійно проведено літературний пошук, експериментальні та клінічні дослідження, узагальнено результати, проведено статистичну обробку, висвітлено основні результати у публікаціях в якості співавтора, у т.ч. в міжнародних журналах, що цитуються у Scopus, написано всі розділи дисертації.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.** Клінічні дослідження проведені на достатній кількості пацієнтів; експериментальні – на достатній кількості лабораторних тварин.

Дизайн клінічного дослідження – по суті це інтервенційне короткострокове клінічне дослідження з двома групами, та включає, прийоми кроссекційного, що стосується 4х груп з розширеним

мікробіологічним, антропометричним обстеженням і анкетуванням в залежності від ступеня ожиріння.

Методи дозволяють вирішити поставлені завдання, а їх новаторське поєднання слугує для розробки оптимізації діагностики і лікування цієї категорії пацієнтів.

Вцілому поставлену мету роботи дозволяє досягти комплекс обраних методів дослідження.

**Ступінь новизни результатів дисертаційного дослідження.** Робота присвячена вивченню ролі оксидативного стресу у спільних ланках патогенезу ожиріння і запальних захворювань пародонту та його корекції з метою оптимізації лікування. Елементи цієї тематики вивчалися і раніше, але новизна представленої роботи базується на застосуванні препарату нанокристалічного діоксиду церію (НДЦ) у складі оптимізованого лікувального комплексу, направленого проти запальних змін пародонту у молодих осіб; певні механізми дії і мішені для якого попередньо досліджені на експериментальній моделі глутамат-індукованого ожиріння у щурів.

Уперше продемонстровано зв'язок глутамат-індукованого ожиріння у щурів з: активацією вільно-радикального окиснення та нітрозативного стресу, підвищенням деполімеризації глікокон'югатів сполучної тканини та зростання коефіцієнту оголення коренів молярів. А також показано можливості корекції цих наслідків шляхом застосування НДЦ.

Уперше в Україні встановлено що поширеність ЗЗП достовірно переважає в осіб 18-21 років із ожирінням, порівняно з нормальним ІМТ, незалежно від інтенсивності карієсу, прикусу та гігієнічного стану порожнини рота. Крім того, ці особи характеризувалися переліком наслідків системного запалення з локальними його проявами: посиленням пригніченням колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота; підвищенням вмісту вільної фукози, глікозаміногліканів (ГАГ), підвищенням активності NOS, нітрит- та нітратредуктази у змішаній слині.

Отримано подальші підтвердження зв'язків між здоров'ям центральної і периферичної нервової системи та наслідків ожиріння за рахунок даних порівняльного вивчення рівнів екстраверсії, нейротизму, темпераменту, тривожності; харчової поведінки; функціонального стану серцево-судинної системи, тонуусу вегетативної нервової системи.

Уперше досліджено чутливість до НДЦ клінічних культур *S.mutans* і *S.epidermidis*, а також музейних штамів *E.coli ATCC25922* і *C.albicans ATCC10231* як потенційних періодонтопатогенів, і встановлено, що у композиції із 0,05% хлоргексидином препарат підвищує мінімальну бактерицидну та інгібуючу концентрацію (МБК та МІК) для протестованих мікроорганізмів у порівнянні. Що мало результатом новаторську розробку препарату Наносепт-розчин.

Уперше встановлено, що місцеве застосування Наносепт-розчину в поєднанні з внутрішнім прийомом НДЦ у комплексному патогенетичному

лікуванні осіб молодого віку із генералізованим гінгівітом, асоційованим із ожирінням, призводило до зникнення клінічних симптомів гінгівіту, достовірного зниження рівнів ГАГ, активності iNOS, підвищення активності каталази у змішаній слині, та до відновлення колонізаційної резистентності слизової оболонки рота.

**Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації.** Матеріали з теми дисертації висвітлені у достатній кількості публікацій, серед яких 1 стаття у фаховому виданні, рекомендованому МОН України, 10 – у виданнях, що входять до бази Scopus, 3 патенти, 2 інформаційні листи, 22 тез.

**Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання.** Обґрунтовано та удосконалено для практичного впровадження алгоритм обстеження осіб молодого віку з ожирінням та ранніми захворюваннями пародонта із визначенням не тільки стоматологічного статусу, а й психологічних характеристик особистості, особливостей харчової поведінки, рівня функціонування серцево-судинної, вегетативної нервової системи, що дає можливість реалізувати персоналізований етіологічний, патогенетичний та симптоматичний підходи до лікування зазначених пацієнтів у стоматолога.

Розроблено новий препарат для комплексу місцевого лікування гінгівіту, шляхом комбінації НДЦ з хлоргексидин біглюконатом (патенти України на корисну модель № 134206, № 137432, № 139875).

Доведена клінічна, лабораторна, мікробіологічна ефективність удосконаленого та запропонованого підходу до комплексного лікування гінгівіту (як раннього прояву запальних захворювань пародонту) у пацієнтів молодого віку з ожирінням у стоматолога, що сприяє нормалізації гомеостазу у порожнині рота, підсилює антиоксидантні властивості слини, нормалізує стан тканин пародонта. Отримано інформаційні листи на нововведення “Спосіб лікування запальних змін тканин пародонта” та “Спосіб лікування запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта”.

Практичні результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальний процес терапевтичного відділення КУ "Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка" (м. Полтава). А також оформлено у вигляді 2 інформаційних листів. Та у освітній процес кафедри терапевтичної стоматології, біологічної та біоорганічної хімії та кафедри патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету, кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету, кафедри медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедри терапевтичної стоматології та стоматології ФПО Дніпровського державного медичного університету у вигляді 6 актів впровадження.

Розроблено алгоритм практичних керівництв для ведення молодих пацієнтів із запальними захворюваннями пародонту та ожирінням.

**Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення.** Дисертаційна робота традиційно структурована, складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів результаті власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури та додатків. Робота проілюстрована таблицями та рисунками.

Для ознайомлення зі змістом та результатами дисертації подається **Анотація**, яка знайомить із ключовими розділами та етапами дослідження.

**У вступі** актуальність теми обґрунтована, усі розділи вступу викладені аргументовано та повно.

**Перший розділ** присвячений огляду літератури. Використані джерела літератури є достатньо сучасними. Зміст відповідає тематиці дослідження. Огляд літератури вцілому демонструє, що відповідь на пародонтальне лікування у пацієнтів із ожирінням гірше, ніж у пацієнтів без ожиріння. І що досліджені не всі механізми оксидативного стресу зокрема при пародонтиті. Зроблені логічні висновки щодо об'єкту та предмету дослідження.

Окремий підрозділ присвячений нанокристалічному діоксиду церію та обґрунтуванню його вибору для дослідження. Препарат дозволений до внутрішнього використання у людей як харчова добавка каталітичної антиоксидантної дії з властивостями пребіотика, протизапального, регенераторного засобу. Таке поєднання ефектів обґрунтовує його розрахований вибір для цього дослідження.

**У другому розділі** подано дані щодо розподілу пацієнтів на групи, а також описи технік та технологій клініко-функціональних методів обстеження, методів дослідження психологічних характеристик особистості, антропометричних досліджень, оцінки психомоторних функцій, харчової поведінки та раціону, функціонального стану серцево-судинної системи, тону вегетативної нервової системи, колонізаційної резистентності СОПР, чутливості мікроорганізмів, експериментальних досліджень, біохімічні методів, визначення коефіцієнту оголення коренів молярів нижньої щелепи у щурів та перераховані методи статистичного аналізу отриманих результатів.

Флоучат (або схема) дослідження для такого обширного розділу надав би логіку і точки співвіднесення матеріалів і методів дослідження.

**У розділах 3-6** наведені результати експериментальних та клінічних досліджень послідовно, детально, хоча і перенасичені аналізом літератури. Це дуже великий об'єм кропіткої роботи. В загальних рисах, робота обґрунтована гіршою відповіддю на стандартне лікування ЗЗП пацієнтів з ожирінням. Спочатку проведено експериментальне дослідження, яке показало що новаторський нанопрепарат нанокристалічний діоксид церія

має лікувальний ефект на моделі ожиріння у щурів. Далі показано, що у пацієнтів з ЗЗП і ожирінням присутня менша кількість мікроорганізмів при гінгівіті, індукованому біоплівкою, і тому розроблена антисептична композиція (хлоргексидин плюс нанокристалічний діоксид церія), очевидно, з метою боротьби з етіологічними мікроорганізмами, включаючи дослідженні мікроорганізми. Далі показано, що пацієнти по мірі ожиріння набувають розладів: харчової поведінки, функціонування серцево-судинної та вегетативної нервової системи, підвищують рівень нейротизму, тривожності, а також супутніх системних захворювань і стоматзахворювань, таких як захворювання слизової оболонки рота і губ, запальні захворювання пародонту, і розроблено анкетування для встановлення харчової поведінки, функціонування серцево-судинної та вегетативної нервової системи, рівня нейротизму та тривожності для покращення комплексної діагностики у стоматолога. Це дуже важливо, бо стоматологи недостатньо знають і недостатньо дають рекомендацій по дієті. І нарешті наведено результати оптимізованого лікування генералізованого катарального гінгівіту при ожирінні, які показують ефективність згідно біохімічним показникам і клінічним показникам на 10-й день та 30-й дні клініко-лабораторного спостереження. Щоправда, ці дані не порівняні із стандартним лікуванням гінгівіту (бо не передбачена відповідна група зі стандартним лікуванням гінгівіту на фоні ожиріння). Розділи супроводжуються цифровими табличними результатами для груп дослідження з результатами статистичної обробки.

У розділі **Аналіз та узагальнення результатів дослідження** проведено порівняння отриманих результатів з даними інших науковців і подано узагальнення у вигляді схем.

**Висновки та практичні рекомендації** витікають з мети виконаної роботи та поставлених завдань, сформульовані у відповідності. У висновках підкреслено, що за рахунок експериментальних даних встановлено нові ланки порушення про- та антиоксидантного балансу, розвиток протейназно-інгібіторного дисбалансу, активацію оксидативного та нітрозативного стресу, збільшення вмісту біомаркерів розпаду глікокон'югатів сполучної тканини, що поєднувалось із посиленням оголенням коренів молярів. Обґрунтовані мішені використання препарату НДЦ, який нормалізував в експерименті антропометричні показники щурів та порушені біохімічні показники. У клінічній частині дослідження продемонстровано що місцеве і оральне застосування препаратів НДЦ при лікуванні гінгівіту у молодих пацієнтів з ожирінням призводить до нормалізації ряду біохімічних показників слини, може підвищувати антисептичну дію хлоргексидину і прибирає клінічні ознаки гінгівіту. Крім того, додаткове анкетування в діагностичному алгоритмі дозволило оптимізувати клінічний маршрут для сумісного ведення цих пацієнтів з лікарями інших спеціальностей. Що дозволяє використовувати ці здобутки у практиці лікаря-стоматолога.

**Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.** Під час вивчення дисертаційної роботи Скрипника Максима Ігоровича не було виявлено порушень академічної доброчесності.

**Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.** Під час ознайомлення з дисертацією виникли такі запитання:

1. Якщо гінгівіт вилікувано, але фактор ризику гінгівіту у вигляді ожиріння (а також і інших факторів ризику взаємопов'язаних з ожирінням і визначених у роботі) залишається, як описано в цій роботі, наскільки стійкі результати лікування гінгівіту в контексті рецидиву?

2. Чому в клінічних дослідженнях не сформована ще одна контрольна група зі стандартним/протокольним лікуванням гінгівіту, тобто без НДЦ?

Дисертація відповідає вимогам до даної категорії робіт. Зауваження та побажання, які виникли в процесі ознайомлення з роботою не відмінюють її наукову та практичну цінність.

### **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Скрипника Максима Ігоровича «Патогенетичний підхід до лікування запальних хвороб пародонта осіб молодого віку із ожирінням (клініко-експериментальне дослідження)» є завершеною працею, у якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і практичні результати, що в сукупності вирішують наукове завдання в стоматології, яке полягає в оптимізації діагностики і лікування запальних захворювань пародонту у молодих пацієнтів з ожирінням.

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 в цілому відповідає вимогам до 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», і може бути представлена до розгляду в одноразовій спеціалізованій вченій раді.

Рецензент

доцент кафедри післядипломної освіти  
лікарів-стоматологів Полтавського  
державного медичного університету, к.мед.н.

Вікторія ШИНКЕВИЧ