

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри терапевтичної стоматології
Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
доктора медичних наук, професора **Білоклицької Галини Федорівни**
на дисертаційну роботу аспіранта кафедри терапевтичної стоматології,
пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького МОЗ України

Скибчик Оксани Василівни на тему «**Оптимізація профілактики та
комплексного лікування генералізованого пародонтиту із
використанням статинів у хворих з ішемічною хворобою серця**», подану
до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.053 Львівського
національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ
України, що утворена для розгляду та проведення разового захисту
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221
«Стоматологія» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

Актуальність теми дисертації

Дисертаційна робота Скибчик Оксани Василівни, що представлена до офіційного захисту, присвячена вирішенню актуального завдання сучасної стоматології – удосконаленню методів профілактики та лікування генералізованого пародонтиту (ГП) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) шляхом застосування системного лікувально-профілактичного комплексу, що включає статини загального спрямування та розпрацьовану місцеву екстемпоральну гелеву композицію на основі статину.

Захворювання тканин пародонту заслуговують на особливу увагу, що обумовлено їх високою поширеністю (65-95%) серед дорослих осіб, а також складністю первинної профілактики та лікування. Тривалий хронічний перебіг захворювання із поступовим прогресуванням запально-дистрофічних патологічних змін, недостатня ефективність існуючих методів лікування, збільшення числа рефрактерних, стійких до традиційної терапії форм

генералізованого пародонтиту досить часто призводять до передчасної втрати зубів, погіршення якості життя пацієнтів, іноді із зниженням працездатності, що в цілому обумовлює не тільки велике медичне але й соціальне значення проблеми. Особливого значення проблема генералізованого пародонтиту набуває в світі останніх даних про його тісний зв'язок із виникненням та прогресуванням хронічних соматичних захворювань, зокрема ішемічною хворобою серця (ІХС), яка вважається однією із основних причин смертності в Україні та інших країнах світу. Незважаючи на високу поширеність супутньої та поєднаної патології, більшість пацієнтів намагається отримати консультації та рекомендації від спеціалістів вузького профілю. У таких випадках нерідко проблема пацієнта не вирішується, оскільки потрібна інтегральна оцінка стану здоров'я людини, призначення комплексного лікування з урахуванням взаємодії медикаментозних препаратів, надання рекомендацій щодо режиму і тривалості їх прийому.

Наявність тісного етіологічного та патогенетичного взаємозв'язку ГП і атеросклерозу вказує на необхідність міждисциплінарного та комплексного підходу до діагностики, профілактики та лікування ГП у хворих на ІХС, із врахуванням домінуючих факторів ризику, які провокують та взаємно погіршують перебіг вказаних патологій. Незважаючи на значну кількість наукових даних, що стосуються вивчення запальних процесів тканин пародонта на тлі ІХС, залишається невирішеним питання удосконалення лікувально-профілактичної допомоги та ведення пацієнтів із генералізованим пародонтитом та ІХС. Поряд із цим набирає актуальності розпрацювання альтернативних патогенетичних медикаментозних засобів місцевої дії, які б ефективно впливали на репаративні процеси в тканинах пародонта та володіли ангіопротекторними властивостями, що дає можливість використовувати їх у пацієнтів із ІХС.

У дисертаційній роботі Скибчик О.В. обґрунтовано тісний взаємозв'язок генералізованого пародонтита та ІХС шляхом проведення клінічно-

інструментальних, біохімічних, електронно-мікроскопічних та мікробіологічних досліджень, а також доведено терапевтичну ефективність розпрацьованої гелевої композиції на основі статину. Препарати групи статинів, які широко використовуються для зниження рівня холестерину та ліпопротеїнів низької щільності, крім основного кардіологічного спрямування володіють низкою плейотропних ефектів, зокрема протизапальними, імуномодулювальними, антиоксидантними, ангіопротекторними, остеотропними, антибактерійними та іншими властивостями.

Все вищевикладене дозволяє зробити висновок, що тема представленого дослідження є актуальною, своєчасною, відповідає потребам сучасної стоматології, а отримані результати безумовно мають важливе значення й загалом для внутрішньої медицини.

Зв'язок теми роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом двох науково-дослідних робіт кафедри «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепового суглобу» (номер державної реєстрації 0114U000112) та «Порушення метаболізму та його вплив на розвиток поєднаної стоматологічної та соматичної патології» (номер державної реєстрації 0120U002131).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність.

Дисертаційна робота Скибчик О.В. є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке виконане на високому методологічному рівні, базується на достатній кількості об'єктів і матеріалів досліджень та сучасних методах спостереження. Для вирішення поставлених у дисертації завдань автором проведені клінічні, рентгенологічні, лабораторні (мікробіологічні, електронно-мікроскопічні) методи дослідження, результати яких оброблені

сучасними математичними методами варіаційної статистики. Використані методи сучасні, адекватні поставленим завданням та дозволяють отримати вірогідні результати.

Автором був проведений стоматологічний огляд 130 хворих на ІХС, які знаходились на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні та 35 хворих на генералізований пародонтит з хронічним перебігом, не обтяжених загально-соматичними захворюваннями. Чітко сформовані критерії включення та критерії виключення учасників дослідження. Для оцінки клінічної ефективності схеми комплексного лікування та профілактики генералізованого пародонтита з хронічним перебігом у хворих на ІХС із використанням розпрацьованої гелевої композиції на основі статину було проведено пародонтологічне лікування 85 осіб, з яких сформовано 3 групи порівняння. Розподіл груп спостереження відповідає вимогам статистичного опрацювання та інтерпретації отриманих результатів.

Статистичний аналіз даних дослідження виконаний на високому рівні із використанням сучасних методів статистики, зокрема непарного та парного t -критерію Стюдента, критерію Пірсона, критерію умовної незалежності (Кокрена) та непараметричного критерію Спірмана для визначення кореляційного зв'язку. Застосування вказаних методів дає можливість стверджувати про статистичну достовірність отриманих результатів.

Проведення дослідження передбачало дотримання біоетичних принципів і прав пацієнтів, що підтверджено відповідними документами комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького.

Таким чином, представлені у дисертаційній роботі наукові положення та висновки відображають результати проведеного дослідження, є достовірними та науково - обґрунтованими.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором вперше проведено клінічне дослідження застосування нової екстемпоральної гелевої композиції, розпрацьованої на основі аторвастатину, як місцевого медикаментозного засобу патогенетичного спрямування для лікування генералізованого пародонтита у хворих на ІХС. Отримані результати спостереження демонструють виражену терапевтичну дію вказаної гелевої композиції, ефективність якої підтверджується покращенням стану тканин пародонта за коротші терміни з достовірно нижчими значеннями індексних пародонтологічних показників у порівнянні із традиційною лікувальною схемою.

Доповнено наукові дані щодо структури, поширеності, гендерних характеристик, особливостей клінічного перебігу захворювань пародонта у хворих на ІХС.

Уточнено та доповнено наукові дані щодо взаємозв'язку найпоширеніших пародонтопатогенів із ІХС. Встановлено, що пародонтопатогени: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* та *Fusobacterium spp.* достовірно асоційовані із ІХС.

Встановлено взаємозв'язок показників ліпідного спектру крові та розвитком генералізованого пародонтита з хронічним перебігом у хворих на ІХС. Виявлено, що рівні показників загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності збільшуються із ступенем тяжкості генералізованого пародонтита з хронічним перебігом.

Поглиблено вивчено ультраструктурні зміни слизової оболонки ясен у хворих на генералізований пародонтит з хронічним перебігом та ІХС. Виявлено та детально описано порушення мікроциркуляторного русла у тканинах пародонта, які виникали на тлі гіпоксії, асоційованої із ІХС. Розвиток гіпоксії у даному випадку пов'язаний із зміною форми та структури гемокапілярів, порушенням реологічних властивостей крові характерних для стазу, зокрема накопиченням гіперагрегатів еритроцитів та гіперкоагуляцією плазми крові.

Практичне значення одержаних результатів

Отримані результати наукового дослідження Скибчик О.В. мають вагому наукову та практичну цінність для сучасної стоматології. Врахування особливостей клінічного перебігу, мікробіоти вмісту пародонтальних кишень, рівнів показників ліпідного обміну та ультраструктурних змін тканин пародонта при генералізованому пародонтиті з хронічним перебігом на тлі ІХС, які представлені у дисертації, дає можливість більш поглиблено та диференційно надавати пародонтологічну допомогу хворим на ІХС та може бути використаним на етапі планування комплексу терапевтичних та профілактичних заходів у пацієнтів із генералізованим пародонтитом з хронічним перебігом та ІХС.

Розпрацьована схема комплексного лікування та профілактики генералізованого пародонтита з хронічним перебігом із використанням статинів є патогенетично обґрунтованою. Її лікувальна ефективність доведена клінічними спостереженнями. Відповідно, використання у вигляді пародонтальної пов'язки розпрацьованої гелевої композиції, одним із основних компонентів якої є препарат аторвастатин, може бути рекомендована як місцевий медикаментозний засіб для лікування та профілактики дистрофічно-запальних захворювань пародонта.

Результати наукових досліджень впроваджені в лікувальну роботу та навчальний процес кафедр терапевтичної стоматології та кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, а також у клінічну практику терапевтичних відділень Стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Данила Галицького, КП «Волинської обласної стоматологічної поліклініки» та КП «Луцької міської клінічної стоматологічної поліклініки».

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 16 робіт: 2 статті у виданнях, які включені у міжнародну наукометричну базу Scopus (одна із них – держави Європейського союзу); 1 стаття – у виданні із індексом Web of Science; 3 статті у наукових фахових журналах України, 1 стаття у періодичному нефарховому виданні України; 9 публікацій представлено у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів, на яких обговорювались основні положення дисертації.

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертаційна робота Скибчик О.В. на здобуття ступеня доктор філософії побудована за загальноприйнятою схемою, викладена на 258 сторінках принтерного тексту і складається із вступу, огляду літератури (розділ 1), опису матеріалів і методів дослідження (розділ 2), трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел (286 джерел, з яких 115 кирилицею та 171 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 44 таблицями та 68 рисунками.

В **анотації** автор стисло виклала основні положення та результати досліджень дисертаційної роботи.

Вступ дисертації розкриває актуальність обраного наукового напрямку та обґрунтовує доцільність проведення досліджень. Мета і завдання досліджень сформульовані чітко, логічно та послідовно.

Розділ 1 «Поширеність та лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта на тлі ішемічної хвороби серця (огляд літератури)». Автором досить ретельно оброблена велика кількість наукових літературних джерел вітчизняних та закордонних авторів за останні 10 років і наведена оцінка стану цього питання в стоматологічній літературі.

Розділ 1 складається із п'яти підрозділів, в яких узагальнені та систематизовані наукові дані про структурно-функціональний стан тканин пародонта на тлі ІХС, описано основні аспекти етіологічних та

патогенетичних механізмів взаємозв'язку генералізованого пародонтита із ІХС, окремий акцент у цьому припадає на значення мікробіоти пародонтальних кишень у розвитку серцево-судинних захворювань. У підрозділі 4 висвітлено сучасні підходи до профілактики та лікування генералізованого пародонтита у хворих на ІХС, що наведені у літературних джерелах. Підрозділ 5 присвячений детальному аналізу наукових даних, які стосуються використання статинів в стоматології та пародонтології, зокрема. Охарактеризовано основні плеiotропні ефекти статинів та їх вплив на клінічні та рентгенологічні показники стану тканин пародонта.

Усі використані дані мають посилання на відповідне джерело.

В цілому, огляд літератури написаний гарною науковою мовою і є теоретичною підставою для подальших клінічних досліджень.

У кінці розділу автор підсумовує викладену інформацію та наводить перелік публікацій, в яких висвітлюються матеріали даного розділу.

Розділ викладений на 31 сторінці друкованого тексту.

Зауважень до розділу немає.

У **розділі 2** «Об'єкти та методи дослідження», викладеному на 23 сторінках, автор детально описує всі методи та методологічні підходи, які використовувались у дисертаційній роботі, із посиланням на джерело методу. Розділ 2 складається із 10 підрозділів, в яких наведено методики клінічних, параклінічних, лабораторних та електронно-мікроскопічних досліджень. У розгорнутій формі представлено характеристики сформованих груп порівняння за критеріями включення. У підрозділі 6 наведено схему комплексного лікування та профілактики генералізованого пародонтита у хворих на ІХС із використанням статинів. Підрозділи 7, 8 та 9 стосуються технології отримання екстемпоральної гелевої композиції як місцевого медикаментозного засобу для лікування та профілактики генералізованих захворювань тканин пародонта, а також методи оцінки подразнюючої та антибактерійної дії вказаної гелевої композиції.

Зауваження до розділу:

У розділі 2 «Об'єм та методи дослідження» недоцільно детально описувати методи та критерії інтерпретації загальновідомих пародонтальних та гігієнічних індексів, а також класифікацій захворювань. Натомість, слід навести їх перелік із посиланням на джерело, що містить інформацію про методику виконання необхідного методу дослідження.

Розділ 3 «Результати клінічних і лабораторних досліджень пародонтального статусу у хворих на ішемічну хворобу серця», який містить результати власних досліджень, складається із п'яти підрозділів. У першому підрозділі представлені уточнені та доповнені наукові дані поширеності та структури захворювань пародонта у хворих на ІХС, враховуючи гендерний розподіл хворих. Автор також провела аналіз поширеності та структури клінічних форм ІХС, зокрема стенокардії напруження функціональних класів II-III, постінфарктного та дифузного кардіосклерозу, у хворих із різними ступенями тяжкості генералізованого пародонтита з хронічним перебігом. На основі отриманих даних було простежено прямий кореляційний зв'язок ступеня тяжкості генералізованого пародонтита з хронічним перебігом генералізованого пародонтита з хронічним перебігом із функціональним класом стенокардії напруження. Додатково, при проведеному аналізі поширеності гіпертонічної хвороби, яка вважається одним із ключових факторів ризику ІХС, було встановлено, що гіпертонічна хвороба частіше діагностується у хворих із тяжким перебігом пародонтиту – при наявності II та III ступеня тяжкості.

У другому та третьому підрозділах автор вивчала особливості клінічного перебігу та провела індексну оцінку стану тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит з хронічним перебігом та ІХС. Вказані підрозділи ілюстровані прикладами клінічних випадків та даними рентгенологічного обстеження, що дає можливість наочно оцінити важливість проведення діагностики та своєчасного лікування у даної категорії кардіологічних хворих.

У четвертому підрозділі проаналізовано видовий склад та поширеність пародонтопатогеної мікробіоти у хворих на генералізований пародонтит з хронічним перебігом та ІХС та встановлено культури, які найбільш асоційовані із ІХС.

П'ятий підрозділ демонструє результати аналізу показників ліпідного спектру крові у хворих на генералізований пародонтит з хронічним перебігом та ІХС із врахуванням гендерних особливостей. Наведені результати свідчать, що із ступенем тяжкості генералізованого пародонтита з хронічним перебігом збільшуються рівні загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності, які володіють високими проатерогенними властивостями, і є фактором ризику розвитку атеросклеротичного процесу та гострих коронарних подій. Отримані дані вказаного дослідження мають вагоме наукове і практичне значення та можуть бути використані на етапі планування лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з генералізованим пародонтитом з хронічним перебігом та ІХС.

Розділ виконаний на 46 сторінках, проілюстрований 28 рисунками та 23 таблицями.

Основні положення розділу представлені у трьох публікаціях, дві з яких видані у періодичних виданнях, які цитуються у наукометричній базі Scopus.

Зауважень до розділу немає.

У **розділі 4** «Результати електронно-мікроскопічного методу дослідження тканин ясен» наведені результати вивчення ультраструктурних змін слизової оболонки ясен у хворих на генералізований пародонтит з хронічним перебігом на тлі ІХС. Розділ складається із трьох підрозділів. У першому підрозділі описано стан слизової оболонки ясен клінічно здорових людей, у другому – у осіб із генералізованим пародонтитом з хронічним перебігом не обтяжених соматичними захворюваннями, у третьому підрозділі – хворі на генералізований пародонтит з хронічним перебігом та ІХС. Такий розподіл учасників дослідження дав можливість провести порівняльну оцінку стану

тканин пародонта та детально описати ультраструктурні зміни слизової оболонки ясен при генералізованому пародонтиті на тлі ІХС.

У розділі вивчено порушення мікроциркуляторного русла, зокрема гемокапілярів. У слизовій оболонці ясен у хворих на генералізований пародонтит з хронічним перебігом та ІХС виявлено феномен сладжування (гіперагрегація еритроцитів), що вказує на процеси пов'язані із гіперкоагуляцією крові. Такі порушення реологічних властивостей, характерні для стазу крові у мікросудинах та виникають на тлі даної серцево-судинної патології, сприяють розвитку гіпоксії у тканинах пародонта та формуванні в них стійких незворотних змін.

Розділ виконаний на 34 сторінках та проілюстровано 35 рисунками.

Основні положення розділу представлені у трьох публікаціях.

Зауважень до розділу немає

Розділ 5 «Оцінка ефективності місцевого і загального лікування та профілактики генералізованого пародонтиту у хворих на ішемічну хворобу серця із застосуванням статинів» складається із 5 підрозділів. У перших трьох підрозділах описано основні фармакологічні властивості із характеристикою компонентів та спосіб застосування розпрацьованої екстемпоральної гелевої композиції на основі статину. Наведено результати досліджень, які підтверджують слабоподразнювальну дію вказаного засобу, що дає можливість використання його на слизовій оболонці ясен. Гелева композиція також володіє вираженою антимікробною активністю, що доведено дослідженнями, висвітленими у третьому підрозділі.

Схема комплексного лікування та профілактики генералізованого пародонтита з хронічним перебігом у хворих на ІХС є комплексною, патогенетично обґрунтованою та передбачає застосування препаратів статинів системної та місцевої дії, пробіотика та препарату кальцію із вітаміном Д3. Терапевтична ефективність запропонованої схеми доведена клінічними спостереженнями та показниками пародонтологічних індексів, які в основній групі характеризувались достовірно меншими значеннями. Встановлено, що

застосування гелевої композиції сприяло усуненню ознак патологічного процесу в тканинах пародонта у 1,5 рази швидше, ніж при лікуванні генералізованого пародонтита з хронічним перебігом відповідно до традиційних протоколів. Застосування гелевої композиції, що містить статини, з профілактичною метою - через 1 місяць після закінчення комплексного лікування, сприяло стабілізації патологічного процесу у тканинах пародонта у віддалені терміни.

Розділ викладений на 31 сторінці, проілюстрований 5 рисунками та 15 таблицями.

Зауваження до розділу.

У розділі 5 використовуються власні назви препаратів, які слід замінити на загальні назви, що характеризують приналежність до групи препарату або діючої речовини. Наприклад, «BioGaia Prodentis» - «пробіотик», «Кальцій ДЗ-Нікомед» - «препарат кальцію та вітаміну Д3».

«Аналіз та узагальнення результатів дослідження» викладено на 14 сторінках друкованого тексту. Автор провела деталізоване узагальнення основних положень дисертаційної роботи, наукової новизни та результатів дослідження.

Серед загальних зауважень: невдалі висловлювання на с. 6, 17, 20, 34, 36, 71, 82, 101, 158, 173, 200. Описки: с.15,19, 28, 97, 107, 171,178, 185.

Список використаної літератури оформлений у алфавітному порядку та згідно з чинними бібліографічними вимогами. Літературні джерела, на які посилається автор, переважно опубліковані в межах 10 років.

Висновки дисертаційної роботи є аргументованими та відображають результати проведених досліджень.

У **додатках** наведений перелік наукових праць здобувача, дані про апробацію дисертаційних матеріалів та акти впровадження результатів проведених досліджень.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів рукопису, дисертаційна робота Скибчик О.В. є оригінальним науковим дослідженням, у якому не було виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації даних.

При ознайомленні із дисертаційною роботою виникли декілька запитань:

1. Яким способом дисертант забирала біоптат для електронно-мікроскопічного дослідження в осіб із здоровим пародонтом і при генералізованому пародонтиті початкового ступеня тяжкості?
2. Яка концентрація аторвастатину кальцію міститься у розпрацьованій гелевій композиції та чим дана композиція відрізняється від відомих прототипів, наведених у літературних джерелах?
3. Згідно індексних показників у значного відсотка хворих з генералізованим пародонтитом з хронічним перебігом на тлі ІХС простежується тяжкий ступінь перебігу патологічного процесу у тканинах пародонту (63,27%), що потребує проведення хірургічного втручання. Чи проводила дисертант такі втручання?
4. Яким чином автор може обґрунтувати наявність взаємозв'язку збільшення рівня загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності із хронічним генералізованим пародонтитом у хворих з ІХС?

Висновок

щодо відповідності дисертації вимогам «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої

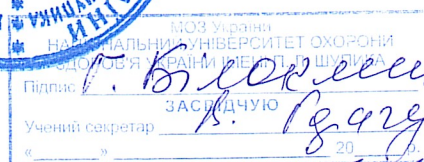
**вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження
ступеня доктора філософії»**

Дисертаційна робота Скибчик О.В. «Оптимізація профілактики та комплексного лікування генералізованого пародонтиту із використанням статинів у хворих з ішемічною хворобою серця», є самостійною завершеною науковою працею, яка містить наукову новизну та вирішує актуальне питання стоматології – підвищення ефективності лікування та профілактики генералізованого пародонтиту у хворих на ІХС шляхом застосування статинів.

Дисертація відповідає «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р. та Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій». Автор дисертаційної роботи – Скибчик Оксана Василівна, заслуговує присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри
терапевтичної стоматології
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор



Білоклицька Г.Ф.

Засвідчую
« 20 »