

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 221 «Стоматологія»,
аспіранта кафедри ортодонції Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
Годованого Олега Васильовича
**«Оптимізація диференційованого лікування та профілактики
стрес-індукованих порушень метаболізму тканин пародонта у пацієнтів
із зубощелепними аномаліями»**

Актуальність теми.

Сучасні епідеміологічні дослідження підтверджують, що частота ураження пародонтальних тканин у населення є вкрай високою, другою після поширеності карієсу, і становить одну з основних соціально-економічних проблем стоматології та безпосередньо впливає на якість життя пацієнтів.

Зубо-щелепні аномалії, в аспекті вивчення етіопатогенетичних механізмів розвитку захворювань пародонта та створення нової класифікації захворювань тканин пародонту та періімплантних тканин (EFP&AAP World Workshop, 2017, World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions) віднесені до місцевих чинників, які визначають і впливають на стан пародонтального здоров'я. Відповідно, особлива роль у виникненні та розвитку уражень відводиться наявності у пацієнтів ортодонтичної патології та процесу ортодонтичного лікування.

На сьогодні встановлено, що наявність зубо-щелепних аномалій та ортодонтичне лікування мають значний вплив на пародонтальний статус і безпосередньо впливають на розвиток захворювань пародонта. Ситуація залишається складною стосовно дорослих пацієнтів. Згідно даних Американської асоціації ортодонтів, кожен четвертий ортодонтичний пацієнт є дорослим. В Україні майже 40% пацієнтів із ЗЩА, які потребують ортодонтичного лікування, є дорослого віку (Смаглюк Л.В. та співавт., 2022).

Аналіз численних наукових досліджень дозволив суттєво розширити розуміння впливу ортодонтичного лікування на пародонтальний статус та

продемонстрував багатовекторність патогенетичних механізмів ушкодження тканин пародонта, що включає погіршення гігієнічного статусу, дисбіотичні зміни, зниження місцевої імунної відповіді, гемодинамічні та мікроциркуляторні розлади (Celik D., Kantarci A., 2021). Порушення жувальних та функціональних навантажень призводить до погіршення метаболізму в тканинах пародонта із розвитком рецесії ясен, атрофії альвеолярної кістки або ж формуванням пародонтальних кишень (Tonetti M.S., Sanz, M., 2019).

Однак, поруч із негативним впливом на пародонт, ортодонтичне лікування є необхідним у комплексному підході і включене до сучасних протоколів та стандартів пародонтологічного лікування. Пацієнти, що проходять ортодонтичне лікування потребують підвищеної уваги до стану пародонтальних тканин та проведення регулярної високоякісної, як професійної, так і індивідуальної гігієни ротової порожнини. Врахування пародонтального статусу пацієнтів дозволяє здійснювати індивідуальну корекцію ортодонтичного плану лікування для підвищення його клінічної ефективності.

Вплив ортодонтичної техніки на тканини пародонта пацієнтів дорослого віку на тлі навіть незначного запального або дистрофічно-запального патологічного процесу, може бути непередбачуваним. Тому, розпрацювання ефективних лікувальних схем з метою усунення наслідків оксидативного стресу місцевого характеру та використання адекватних прогностичних маркерів його регулювання є важливим перспективним напрямком у лікуванні ортодонтичних пацієнтів із захворюваннями тканин пародонта.

У зв'язку з цим, представлена дисертація Годованого О.В., мета якої – підвищення ефективності диференційованого лікування та профілактики захворювань пародонта до- та у процесі ортодонтичного лікування зубощелепних аномалій за умов місцевих стрес-індукованих порушень

метаболізму пародонтальних тканин, є актуальною і своєчасною, а виконані дослідження становлять значне зацікавлення для науки і практики.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ортодонтії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Стан стоматологічного здоров'я та його корекція на підставі системного аналізу клінічно-лабораторних, рентгенологічних, морфологічних, функціональних, естетичних параметрів у осіб різного віку», номер державної реєстрації 0120U002143, шифр ІН.30.000.004.20.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Годованого О.В. є виконаною на сучасному методичному рівні і клінічному матеріалі, що отриманий при динамічному обстеженні 335 осіб обох статей віком від 20 до 35 років із ЗЩА, з яких 220 осіб із ЗЩА та захворюваннями тканин пародонта не лікувались ортодонтично. Інші –115 ортодонтичних пацієнтів із діагностованими захворюваннями тканин пародонта, перебували на різних термінах активного ортодонтичного лікування незнімною ортодонтичною технікою.

З обстежених 220 пацієнтів, було обрано 118 осіб із ЗЩА на тлі хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) початкового-I ступеня тяжкості, які потребували ортодонтичного лікування з допомогою брекет-систем. Дані пацієнти були поділені на основну групу – 60 осіб, у яких застосували розпрацьований лікувально-профілактичний комплекс, і 58 осіб групи порівняння, у якій застосовували традиційну лікувальну схему.

До поставленої дисертантом мети сформульовано 6-ть завдань, для їх вирішення застосовано доклінічні та клінічні методи дослідження, що включали рентгенологічну та індексну діагностику, біохімічні та мікробіологічні методи, експериментальні дослідження на тваринах, методи клітинних технологій, а також статистичні методи для опрацювання вірогідності отриманих результатів.

Мета і завдання відповідають темі дисертаційної роботи і є науково обґрунтованими. Обрані автором методи досліджень є адекватними до поставлених завдань, сучасні, інформативні і не викликають заперечень.

Наукова новизна даної роботи полягає, у тому, що автором доповнено та уточнено наукові дані щодо стрес-модулювальних факторів, які викликають захворювання тканин пародонта в ортодонтичних пацієнтів до та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування із застосуванням незнімної ортодонтичної апаратури.

Доповнено наукові дані про рівень показників лактатдегідрогенази (ЛДГ), супероксиддисмутази (СОД), каталазної активності (КА) та амілазної активності (АА) ротової рідини ортодонтичних пацієнтів та доведено, що дані ферментні показники є чутливими прогностичними маркерами патологічного процесу в тканинах пародонта до та під час активного ортодонтичного лікування.

Уперше розпрацьовано та запатентовано екстемпоральну пародонтальну гелеву композицію «Бензидафлазівердин» (ГКБ) на основі флавоноїдного комплексу (ФК) та бензидаміну гідрохлориду (БГ), яка володіє антиоксидантними, протизапальними, знеболювальними, протимікробними властивостями та призначена для проведення процедури наясенного електрофорезу.

Вперше процедура електрофорезу була модифікована розробкою індивідуальних кап для гелевої композиції, та науково обґрунтовано скорочення тривалості самої процедури. Електрофорез з ГКБ включено у лікувально-профілактичний комплекс для надання допомоги пацієнтам із ЗЩА та хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) початкового-I ступеня тяжкості до та після встановлення незнімної ортодонтичної апаратури.

У роботі вперше проведено доклінічне дослідження ефективності інтенсифікації локального доставляння компонентів даної гелевої композиції

в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин шляхом експериментального електрофорезу.

Практична значимість дисертаційної роботи Годованого О.В. полягає у тому, що автором доведена доклінічна та клінічна ефективність розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу, який включав полоскання порожнини рота препаратом «Тантум Верде», проведення професійної гігієни, призначення загальної терапії, зокрема препаратів – антиоксиданту «Ресвератрол» та вітамінно-мінерального комплексу «BIOTUS Calcium Magnesium Zinc with Vitamin D3 60 Caps BIO-530982» з кальцієм, магнієм, цинком та вітаміном D3, а також місцеве застосування розпрацьованого гелю «Бензидафлазівердин» (ГКБ) як пародонтальної пов'язки з капою та у поєднанні з модифікованою процедурою наясного електрофорезу.

Автором отримано Патент на винахід.

Результати наукових досліджень впроваджені в лікувальну роботу та навчальний процес кафедри ортодонції, кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО та кафедри ортопедичної стоматології ЛНМУ імені Данила Галицького, Стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Данила Галицького, КП «Волинська обласна стоматологічна поліклініка» та КП «Луцька міська клінічна стоматологічна поліклініка».

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

Дисертаційна робота побудована згідно традиційного плану та складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розгляду об'єктів та методів досліджень, чотирьох розділів, що включають результати власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Фактичні результати дослідження надані у 20-х таблицях та ілюстровані 72-ма рисунками. Список використаних джерел містить 241 найменування, з них – 171 іноземних. П'ять додатків містять розширену таблицю дизайну доклінічних досліджень, загальну схему досліду проведення

експериментального електрофорезу в імітаційному середовищі та 6 Актів впровадження. Загальний об'єм дисертації становить 283 сторінки.

У «Вступі» дисертант повною мірою обґрунтовує актуальність проблеми, важливість її вирішення для сучасної стоматології. Чітко сформульованими є мета і завдання дослідження, науково-практична значимість роботи. Представлено особистий внесок у виконання даного дослідження, впровадження та апробацію матеріалів дисертації на конференціях, повноту їх викладення в опублікованих працях.

Зауважень до «Вступу» немає.

Розділ 1 *«Сучасні погляди на механізми патологічних змін в тканинах пародонта при місцевій стрес-модулювальній дії ортодонтичної апаратури та можливі шляхи їх корекції (огляд літератури)»* складається із чотирьох підрозділів та викладений на 28-ми сторінках. У тексті огляду автором окреслено сучасні аспекти, що стосуються поширеності і частоти зубощелепних аномалій, їх впливу на загальносоматичне здоров'я та взаємозв'язок із захворюваннями тканин пародонта. Вичерпно представлені новітні дані про механізми місцевого стрес-модулювального впливу ортодонтичної апаратури на розвиток ушкоджень тканин пародонта та порожнину рота в цілому. Проведено глибокий аналіз факторів впливу на розвиток метаболічних порушень, оксидативного стресу та ферментативних реакцій у тканинах пародонтального комплексу в активному періоді ортодонтичного лікування.

Значну увагу в огляді літератури приділено автором сучасним підходам у лікуванні та профілактиці запальних та дистрофічно-запальних змін в тканинах пародонта, спричинених місцевою стрес-модулювальною дією ортодонтичної апаратури.

Огляд літератури повною мірою відображає суть питань, що висвітлюються. Наведений у розділі матеріал слугує доброю теоретичною базою для проведення власних досліджень. Висновки до розділу є вичерпними.

Зауважень до Розділу 1 немає.

Розділі 2, викладений на 25-ти сторінках. У ньому представлено дизайн доклінічних та клінічних досліджень. У трьох підрозділах описано методики, що стосуються експериментальної оцінки гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії розпрацьованої пародонтальної гелевої композиції на основі флавоноїдного комплексу та бензидаміну гідрохлориду; вивчення подразнювальної її дії на хоріоалантоїсній оболонці курячих ембріонів; представлено методики вивчення кумулятивної її активності, процесів інтенсивності перекисного окиснення ліпідів у крові експериментальних тварин; вивчення сенсibiliзуювальних властивостей та антибактерійної активності; вивчення біотолерантності, цитосумісності, генотоксичної дії, про/антиоксидантної активності компонентів гелевої композиції на культивованих клітинах людини та ссавців; дослідження ефективності інтенсифікації локального доставляння компонентів гелю в імітаційне середовище біологічних пародонтальних тканин з використанням електрофорезу на тлі стрес-модулювальної ролі металевих елементів (брекетів). Надано характеристику груп пацієнтів, застосованих методів клінічних та параклінічних досліджень, біохімічних методів, статистичної обробки отриманих результатів. Розділ містить чотири рисунки та три таблиці.

Розділ достатньо інформативний, повною мірою відповідає подальшим дослідженням дисертанта.

Зауваження до Розділу 2:

У підрозділі 2.2 не представлено критерії включення та виключення пацієнтів з дослідження та можливі побічні ефекти.

У 3 Розділі представлені результати власних досліджень. Викладений на 35 сторінках, складається з 2-х підрозділів, містить дві таблиці та 29 рисунків. У підрозділі 3.1 представлені результати обстеження 220 ортодонтічних пацієнтів із зубощелепними аномаліями (ЗЩА). Автором встановлено, що патологія прикусу виступає діагностичним маркером ризику

розвитку захворювань тканин пародонта. На тлі діагностованих ЗЩА в обстежених пацієнтів автор констатує різні прояви патології тканин пародонта у вигляді хронічного катарального гінгівіту (53,6 %), гіпертрофічного гінгівіту (3,64 %), виразкового гінгівіту (3,18 %), хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) початкового-I ступеня тяжкості (53,6 %), II ступеня тяжкості (18,6 %) та III ступеня тяжкості (2,73 %). У даному підрозділі автор вказує на те, що вік обстежених ортодонтичних пацієнтів із ЗЩА, у яких не проводилось ортодонтичне лікування, має істотний вплив на тяжкість перебігу патології тканин пародонта. Важливим є дані, отримані автором щодо супутніх чинників місцевого характеру, які в обстежених пацієнтів молодого віку із ЗЩА без соматичної патології можуть бути потенційною причиною виникнення і прогресування перебігу захворювань тканини пародонта.

У підрозділі 3.2 автором встановлено, що використання незнімної ортодонтичної апаратури має негативний стресорний вплив на тканини пародонта.

Автором зроблено припущення, що в обстежених 115 пацієнтів із незнімною ортодонтичною апаратурою, серед причин виникнення запальних та дистрофічно-запальних процесів з боку тканин пародонта, ймовірно був низький рівень індивідуальної гігієни рота, відсутній контроль за станом пародонта і випадки некоректного використання лікарями-ортодонтами брекет-систем із прикладанням значної сили тяги, що, у свою чергу, створює стрес-модулювальний вплив та провокує окисні метаболічні порушення у тканинах пародонтального комплексу.

Розділ добре проілюстрований достатньою кількістю ілюстративного матеріалу, зокрема клінічними фото, фото рентгензнімків та є інформативним.

Зауважень до Розділу 3 немає.

Обґрунтування створення гелевої композиції під запатентованою назвою «Бензидафлазівердин» (ГКБ) та її доклінічні випробування, а також обґрунтування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу в пацієнтів із ЗЩА на тлі хронічного генералізованого пародонтиту початкового-I ступеня наведено у *Розділі 4.*

Викладений на 33-х сторінках, даний розділ включає шість підрозділів, містить десять таблиць та вісім рисунків. *Підрозділ 4.1.* демонструє результати обґрунтування технології виготовлення ГКБ. У *Підрозділ 4.2.* включено результати експериментальної оцінки гострої токсичності, шкірно-резорбтивної та іритативної дії ГКБ. У *Підрозділі 4.3.* представлено результати визначення подразнювальної дії ГКБ на хоріоалантоїсній оболонці курячих ембріонів. Результати вивчення кумулятивної активності ГКБ та процесів інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та стану антиоксидантної системи в крові експериментальних тварин представлено у *Підрозділі 4.4.* *Підрозділ 4.5.* демонструє результати оцінки сенсibilізувальних властивостей ГКБ при комплексній сенсibilізації лабораторних тварин. У *Підрозділі 4.6.* наведено результати мікробіологічних методів оцінки антибактерійної активності ГКБ.

Таким чином, автором встановлено, що результати доклінічних досліджень підтвердили той факт, що дану гелеву композицію можна рекомендувати у клінічну практику, як складову розпрацьованого лікувально-профілактичного комплексу для лікування захворювань тканин пародонта у пацієнтів із ЗЩА, як у процесі їх підготовки до встановлення незнімної ортодонтичної апаратури, так і для підтримання ремісії під час застосування брекет-систем.

Розділ добре статистично опрацьований, проілюстрований достатньою мірою та є інформативним. Висновки до розділу повною мірою відображають його зміст.

Зауважень до розділу 4 немає.

Розділ 5 присвячений вивченню властивостей ГКБ із використанням клітинних технологій та експериментального електрофорезу, викладений на 27-ми сторінках, містить два підрозділи, ілюстрований двома таблицями та 12-ма рисунками.

Підрозділ 5.1. демонструє, що присутність флавоноїдів у гелевій композиції (ГКБ) зводить до мінімуму її цитотоксичну та генотоксичну дію, що дозволяє повніше реалізувати протимікробний і протизапальний потенціал. Згідно отриманих результатів можна припустити, що вплив флавоноїдів є сприятливим саме у поєднанні з нестероїдним протизапальним чинником на різні типи клітин пародонту, включаючи епітелійні клітини ясен, фібробласти ясен і фібробласти періодонтальних зв'язок, а також на остеобласти, що підтримують альвеолярну кістку.

У *Підрозділі 5.2.* дослідження *in vitro* дозволили автору встановити, що оптимальною є аплікація ГКБ на аноді («+» електрод) та експериментально доведено ефективність експозиції ГКБ у порожнині рота під час наясного електрофорезу впродовж 50 сек на одну щелепу (сила струму 0,2-0,4 mA), на противагу стандартній тривалості класичної клінічної процедури впродовж 15-20 хв. Встановлено, що гелева композиція (ГКБ) найкраще сприяє проліферації всіх трьох типів піддослідних клітин (фібробласти, кератиноцити, макрофаги) і має достовірну перевагу над препаратами порівняння («Холісал», «Генгигель»). Автором зроблено припущення, що нові, щойно зафіксовані у порожнині рота брекети, можуть більш інтенсивно втрачати катіони металів у культуральному середовищі, посилюючи тим самим оксидативний стрес.

Зауважень до Розділу 5 немає.

Розділ 6 присвячений клінічній та лабораторній оцінці ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу в пацієнтів із ЗІЩА та хронічним генералізованим пародонтитом, зокрема в умовах стрес-модулювальної дії ортодонтичної апаратури на тканини пародонта. Розділ викладено на 29 сторінках, містить два підрозділи, дві таблиці та 19 рисунків.

У *Підрозділі 6.1.* представлено результати клінічної та індексної оцінки пародонтального статусу на тлі прогностичної ролі рівня лактатдегідрогенази ротової рідини в ортодонтичних пацієнтів з пародонтитом початкового-I ступеня на етапі підготовки до встановлення незнімної ортодонтичної апаратури та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування. У *Підрозділі 6.2.* наведено результати біохімічних показників рівня супероксиддисмутази, каталазної та амілазної активності у ротовій рідині до та після лікування пародонтиту початкового-I ступеня тяжкості на тлі впливу незнімної ортодонтичної техніки у процесі активного періоду ортодонтичного лікування.

Зауважень до Розділу 6 немає.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень». В останньому розділі, що викладений на 19-ти сторінках, дисертантом проведено аналіз отриманих результатів дослідження, порівняно отримані показники з даними, що висвітлені у вітчизняних та закордонних літературних джерелах та підведено підсумки своєї роботи, де автором переконливо показано переваги та ефективність запропонованого ним лікувально-профілактичного комплексу для пацієнтів із ЗЩА та захворюваннями тканин пародонта до та у процесі активного періоду ортодонтичного лікування.

Всебічний аналіз отриманих результатів дозволив дисертанту зробити шість ґрунтовних висновків, які відповідають меті і поставленим завданням.

Зауваження до «Висновків»:

1. Висновки є надто об'ємними. Можливо їх слід було більше конкретизувати.

Список використаних джерел оформлений згідно вимог. Усі джерела є сучасними та повною мірою відповідають тематиці дослідження.

Усі дослідження проведені з дотриманням принципів біоетики, з урахуванням основних положень Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Дисертаційна робота оформлена з дотриманням вимог доброчесності та не містить запозичень інших авторів.

Отримані результати досліджень достатньою мірою оприлюднені у 19-ти друкованих працях, з яких дві статті – у виданнях, які включені у міжнародну наукометричну базу Scopus (одна із них – держави Європейського союзу); дві статті – у виданнях, які включені у міжнародну наукометричну базу Web of Science; три статті – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, які включено до міжнародних наукометричних баз даних (з яких дві – самостійні); дві статті – у науковому фаховому виданні України, 9 публікацій – представлено у збірниках матеріалів конгресів та науково-практичних конференцій (у тому числі – 4 закордонні (з яких 2 – у RECOOP)), 1 патент України на винахід.

Основні положення дисертації були представлені в 11 доповідях на різних конференціях (у тому числі – 4-х закордонних).

Дисертація викладена гарною літературною мовою, проте по тексту зустрічається незначна кількість граматичних помилок і стилістичних неточностей.

Загальні зауваження до дисертаційної роботи:

В анотації до дисертаційної роботи автором вжито дуже багато скорочень термінів, які при першому згадуванні не мають відповідного розшифрування. При ознайомленні із текстом дисертації це створює певні незручності.

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Годованого Олега Васильовича «Оптимізація диференційованого лікування та профілактики стрес-індукованих порушень метаболізму тканин пародонта у пацієнтів із зубощелепними аномаліями» є самостійною завершеною науковою працею.

Загалом, зроблені зауваження та рекомендації жодною мірою не зменшують наукову та практичну цінність проведених досліджень, які є важливими для клінічної ортодонції та пародонтології.

У плані дискусії прошу відповісти на наступні запитання:

1). Під час проведення досліджень чи розглядали Ви порушення функціональної оклюзії, наявність супраконтатів і травматичної оклюзії? Якщо так, то яким чином проводили їх корекцію?

2). На які ланки патогенезу захворювань пародонта впливає запропонований Вами лікувально-профілактичний комплекс, і чи можуть лікарі-стоматологи застосовувати дану гелеву композицію для лікування пацієнтів у щоденній стоматологічній практиці і у яких випадках?

3) Якими були критерії включення та виключення пацієнтів у Вашому дослідженні?

ВИСНОВОК

Зважаючи на актуальність, науково-практичну значимість та об'єм проведених досліджень, дисертаційна робота Годованого Олега Васильовича «Оптимізація диференційованого лікування та профілактики стрес-індукованих порушень метаболізму тканин пародонта у пацієнтів із зубощелепними аномаліями», відповідає вимогам ПОРЯДКУ, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 із змінами та доповненнями від 12 січня 2022 року відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії і може бути рекомендована до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія», галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент:

Завідувач кафедри терапевтичної
стоматології, пародонтології та стоматології
ФПДО Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
кандидат медичних наук, доцент

Пупін Т.І.