

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Анастасії Іванівни Фурдичко «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія до спеціалізованої вченої ради

Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

### **I. Актуальність теми.**

Численні дослідження доводять, що розвиток та перебіг хвороб пародонту патогенетично тісно пов'язаний із системною патологією організму. Патологічні процеси внутрішніх органів і систем зумовлюють значну поширеність та ускладнюють перебіг захворювань пародонту. При різних хворобах внутрішніх органів ураження пародонту буває тим частіше, чим важча форма соматичної патології та чим триваліший її перебіг. Як відомо, ураження гепатобіліарної системи тісно пов'язані з виникненням патології у інших органах та системах організму. Чітка залежність прослідковується між станом печінки і органами порожнини рота, на які чинять патологічний вплив токсини, жовчні кислоти, непрямий білірубін, недоокислені продукти і мікроорганізми. У зв'язку із надмірним ростом мікроорганізмів при патології гепатобіліарної системи розвиваються дисбіотичні зміни, тобто «гепато-оральний синдром. У свою чергу мікроорганізми порожнини рота в процесі життєдіяльності продукують патогенні ферменти і токсини, які лізують білкові структури мембран клітин печінки, таким чином формується замкнене коло. Для успішного лікування захворювань пародонту необхідний комплексний підхід, який поряд з місцевою терапією передбачає обов'язкове виявлення і лікування загальносоматичної патології. Порушення антимікробної функції печінки є ключовим фактором в патогенезі дисбіотичного синдрому, при якому виникає ендотоксинемія, бактеріємія та системне запалення, на тлі яких

виникають вогнищеві ураження макроорганізму, зокрема тканин порожнини рота. Це і стало обґрунтуванням дисбіотичного характеру гепато-орального синдрому. Здавна, для лікування дисбактеріозу застосовують препарати про- та пребіотиків. Проте, для впливу на дисбіотичний синдром цього недостатньо. З метою відновлення порушеного кишечного та печінкового бар'єрів необхідно використовувати мукозопротектори, які впливають на стан слизової оболонки кишечника, та гепатопротектори, які підсилюють антимікробну функцію печінки.

Поєднання використання мукозо-, гепатопротекторів та пребіотиків лежить в основі технології створення поліфункціональних антидисбіотичних засобів. Обґрунтування використання таких засобів, а також оцінка ефективності їх дії у комплексному лікуванні хворих із патологією тканин пародонта є на сьогодні актуальним питанням сучасної стоматології.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота А.І.Фурдичко виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за темами:

1. Дослідити порушення стану тканин ротової порожнини при системній ендотоксинемії і розробити методи їх корекції (ДР № 0112U000511).
2. Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту (ДР № 0114U000379).
3. Вивчити дисбіотичні аспекти патогенезу і антидисбіотична профілактика неінфекційних захворювань, включаючи стоматологічні (ДР № 0117U007012)

Дисертант є виконавцем окремих фрагментів зазначених робіт.

#### **II. Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове та практичне значення дисертаційної роботи.**

Метою дисертаційної роботи А.І.Фурдичко було обґрунтувати дисбіотичну концепцію патогенезу хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початкового – I ступеня хронічного перебігу у

хворих з гепатобіліарною патологією і на цій основі запропонувати застосування поліфункціональних засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією, в комплексному їх лікуванні та профілактиці.

У роботі дисертантка вирішувала ряд завдань, а саме:

1. Дослідити стан антимікробної функції печінки за умов дії експериментальних пошкоджуючих чинників.

2. Дослідити розвиток дисбіозу в пародонті щурів з експериментальною патологією печінки.

3. Визначити вплив порушення антимікробної функції печінки на стан запальних процесів в пародонті експериментальних тварин.

4. Обґрунтувати розробку поліфункціональних антидисбіотичних засобів з вмістом біофлавоноїдів, пребіотиків, лізоциму, що володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією.

5. Дослідити лікувально-профілактичну дію нових засобів на стан пародонту в умовах експериментального гепато-орального синдрому.

6. Провести клінічні дослідження лікувально-профілактичної дії найефективніших поліфункціональних антидисбіотичних засобів, що володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією у хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології.

Дисертація А.І.Фурдичко виконана на сучасному науковому рівні. Для вирішення поставлених завдань було проведено низку експериментальних, клінічних, біохімічних, біофізичних та статистичних досліджень. Основні наукові положення, розроблені автором, обґрунтовані достатнім обсягом фактичного матеріалу. Експериментальні дослідження були проведені на білих щурах лінії Вістар різного віку і статі (581 піддослідна тварина) з обов'язковим включенням контрольної групи відповідних тварин. Усього було проведено 14 серій дослідів. Обстежено 420 пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом та

генералізованим пародонтитом початкового-I ступенів, з яких 298 осіб страждали на патологію гепатобіліарної системи (хронічний безкам'яний холецистит, хронічний токсичний гепатит, неалкогольний стеатогепатит), групу порівняння склали 92 пацієнти з захворюваннями пародонту та 30 практично здорових осіб з інтактним пародонтом. Окрім цього, було проведене обстеження стану тканин пародонту у осіб із захворюваннями пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи, у яких обтяжуючим фактором є наявність шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання наркотичних речовин).

Застосовані дисертантом методи дослідження є інформативними, сучасними, відповідають поставленій у роботі меті та завданням. Статистична обробка матеріалу підтверджує достовірність отриманих результатів. Висновки відповідають завданням дослідження, зроблені на основі отриманих результатів і відтворюють основні положення роботи.

Автором дисертаційної роботи уперше виявлена наявність супутніх захворювань гепатобіліарної системи у 70,9% хворих із захворюваннями пародонта. В умовах дії класичних гепатотоксикантів (тетрахлорметан, гідразин), за умов кишечного дисбіозу та ендотоксинемії у експериментальних тварин встановлено обов'язкове порушення антимікробної функції печінки. Визначено, що у розвитку дисбіозу вирішальну роль відіграє зниження активності лізоциму в яснах щурів з токсичним гепатитом. З'ясовано, що ступінь дисбіозу в тканинах пародонта у щурів з експериментальними гепатопатіями зростає в 3,5-7 разів. Встановлено, що найактивнішим патогеном є ліпополісахарид – кишечний ендотоксин. Вперше встановлено пригнічення мінералізувальної активності кісткової тканини пародонта за умов моделювання експериментальної гепатобіліарної патології. У клінічних умовах визначений негативний вплив гепатобіліарної патології на стан тканин пародонта. Для застосування в комплексному лікуванні захворювань пародонта запропонована низка поліфункціональних антидисбіотичних засобів, які володіють пародонтопротекторною і гепатопротекторною активністю. Експериментально обґрунтована доцільність застосування препарату «Леквін»

в комплексному лікуванні та профілактиці захворювань пародонта у хворих на гепатобіліарну патологію (патент № 108536). Обґрунтована дисбіотична концепція патогенезу захворювань пародонта у хворих з порушеннями гепатобіліарної системи.

Практична вагомість даної дисертаційної праці полягає в розробці нових експериментальних моделей гепато-орального синдрому з використанням комбінації різних патогенів. Обґрунтована запропонована оптимальна схема лікування хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початкового-I ступеню у хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи. Розроблені методичні рекомендації щодо використання оральних гелів для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта у хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи.

Результати, що отримали під час досліджень, використовуються у лікувальній роботі та в навчальному процесі у Стоматологічному медичному центрі та на кафедрах стоматологічного профілю ЛНМУ ім. Данила Галицького; на кафедрі терапевтичної стоматології Інституту стоматології НМАПО ім. П. Л. Шупика; на кафедрі терапевтичної стоматології ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; на кафедрі терапевтичної стоматології ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава; КНП „Стоматологічна поліклініка № 4”, м. Львів; КНП „Стоматологічна поліклініка № 1”, м. Львів; Стрийській міській стоматологічній поліклініці; Стоматологічній поліклініці м. Сколе Львівської області; стоматологічній поліклініці Золочівської ЦРЛ Львівської області.

Основні результати дисертаційної роботи А.І. Фурдичко викладено у 30 наукових працях, із них 17 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 4 статті у журналі з індексом Web of Science, Crossref, Index Copernicus, Google Scholar), 4 статті у наукових виданнях інших країн (в тому числі 1 огляд літератури), 1 монографія (у співавторстві), 1 патент України на корисну модель, 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів різних країн. Опубліковані праці повністю охоплюють усі розділи дисертаційної роботи.

### **III. Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення.**

Дисертаційна робота А.І.Фурдичко «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією» викладено на 314 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, переліку використаних літературних джерел, який включає 506 літературних найменувань джерел, з них 347 написано кирилицею та 159 – латиницею, та додатків. Дисертація містить 63 таблиці, проілюстрована 40 рисунками, оформлена за загальноприйнятими вимогами, загальний обсяг дисертації відповідає вимогам ДАК МОН України.

Вступ дисертаційної роботи, який викладено на 8 сторінках, ґрунтовно та аргументовано розкриває актуальність теми дослідження, її мету та завдання, наукову новизну, практичну значимість отриманих результатів, відображено особистий внесок та дані про апробацію та публікації результатів дисертації.

Розділ «Огляд літератури», який викладено на 33 сторінках, складається з 6 підрозділів. Автор провів аналіз джерел літератури, які присвячені вивченню питань етіології та патогенезу захворювань пародонта, впливу соматичної патології на ураження тканин пародонта; дисбіозу та патології гепатобіліарної системи; сучасних уявленнях про гепато-оральний синдром; методів профілактики та лікування гепатобіліарної патології із використанням антидисбіотичних гепатопротекторів; сучасних підходів до лікування захворювань пародонта. Розділ написаний грамотно, є цікавим та легким у сприйнятті, відповідає характеру дисертаційного дослідження. Висновки до розділу засвідчують, що вплив гепатобіліарної патології на стан тканин пародонта вивчений не достатньо та потребує детального експериментального та клінічного дослідження.

На мою думку, висновки до розділу 1, слід було сформулювати більш детальноше.

Другий розділ «Матеріал, об'єкти та методи дослідження», який представлено на 33 сторінках, містить 5 підрозділів та 7 таблиць. У розділі проводиться опис експериментальних, клінічних, біохімічних, біофізичних та статистичних методів дослідження. Обрані методи є інформативними, дозволяють вирішити поставлені завдання.

Зауваження до розділу: занадто детально проведено розподіл пацієнтів по групах.

Третій розділ «Стан пародонту у щурів з експериментальним гепатитом», який висвітлено на 25 сторінках, складається з 4 підрозділів та містить 17 таблиць. У результаті проведення експериментальних досліджень встановлено, що найвища антилізоцимна активність належить ліпополісахариду; відтворені експериментальні гепатопатії негативно впливають на стан тканин пародонту, що підтверджується результатами досліджень; великі дози ендотоксину виявляються в умовах кишечного дисбіозу; малі дози ліпополісахариду можуть здійснювати остеостимулюючу дію (зростання активності ЛФ та КФ); ураження печінки призводить до зниження її антимікробної функції, зростання ступеню дисбіозу та збільшення показників маркерів запалення. Суттєвих зауважень немає.

Четвертий розділ «Розробка рецептури і доклінічні дослідження поліфункціональних антидисбіотичних засобів», викладено на 6 сторінках та містить 3 таблиці. У розділі подана характеристика використаних антидисбіотичних засобів та досліджена лікувально-профілактична дія цих засобів на патогенетичній моделі генералізованого дисбіозу. У результаті досліджень встановлено, що поліфункціональні антидисбіотичні засоби володіють гепатопротекторною, антидисбіотичною й антизапальною властивостями. Отже, застосування цих засобів є доцільним у експериментальній терапії гепатогенного пародонтиту. Суттєвих зауважень немає.

П'ятий розділ «Експериментальна профілактика та терапія захворювань тканин пародонту на тлі гепатобіліарної патології», який має 4 підрозділи, висвітлено на 39 сторінках, містить 19 таблиць та проілюстрований 16 рисунками. У розділі показано вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на тканини пародонту при експериментальному токсичному гепатиті та неалкогольному стеатогепатиті, досліджено лікувально-профілактичну дію фітопрепаратів на тканини пародонту при токсичному гепатиті на тлі дисбіозу, окрім того, у експериментальних тварин, які отримували переокиснену соняшникову олію досліджено пародонтопротекторну дію флаван- та лецитинвмісних гепатопротекторів.

Результати досліджень засвідчили високу пародонтопротекторну та антидисбіотичну активність поліфункціональних засобів «Леквін» та «Лекасил», яка переважає ефективність препарату порівняння. Встановлено, що найвища лікувально-профілактична дія належить препарату «Леквін», саме це дає підстави для його подальшого застосування у клінічних дослідженнях.

Зауваження до розділу: висновки до розділу є досить лаконічними, не зважаючи на велику інформативність розділу в цілому.

Шостий розділ «Оцінка ефективності використання лікувально-профілактичних засобів у комплексному лікуванні хворих із запальними захворюваннями пародонту з гепатобіліарною патологією» викладений на 80 сторінках, містить 6 підрозділів, ілюстрований 17 таблицями та 17 рисунками.

У результаті обстеження осіб виявили вищу інтенсивність змін у тканинах пародонту у пацієнтів з гепатобіліарною патологією. Особливо високі клінічні індексні показники були у хворих на хронічний токсичний гепатит та неалкогольний стеатогепатит, які перевищували результати дослідження у групі осіб з хронічним безкам'яним холециститом, групі осіб без патології гепатобіліарної системи, а також у групі осіб з інтактним пародонтом.

Проведені дослідження дозволили встановити, що клінічний перебіг захворювань пародонту, у пацієнтів із наявністю шкідливих звичок (тютюно- та наркозалежність) асоційований зі ступенем клініко-лабораторної активності



ураження печінки. Лікування пацієнтів з гепатобіліарною патологією з використанням поліфункціонального засобу «Леквін» у таблетованій і гелевій формах впродовж 7-10 днів дозволило вже через 10 днів знизити рівень усіх клінічних показників майже у 10 разів, причому позитивний результат зберігався тривалий час (12 місяців). Важливо підкреслити, що застосування «Леквіну», який володіє не тільки пародонтопротекторною, але й гепатопротекторною активністю, дозволило нормалізувати рівень печінкових маркерів у сироватці крові пацієнтів з гепатобіліарною патологією.

Слід зазначити, що за допомогою даного засобу вдалося суттєво знизити у ротовій рідині рівень маркерів запалення (активність еластази та вміст МДА), показника бактеріального обсіменіння (уреази). При цьому суттєво підвищуються активність лізоциму, каталази та значення індексу АПІ.

Зауваження до розділу: на мою думку, виписки з історій хворіб можна було б перенести у додатки.

Наприкінці кожного розділу власних досліджень автор наводить висновки та список публікацій, що розкривають суть дисертаційної роботи.

Заключний розділ присвячений детальному аналізу та узагальненню отриманих результатів. Він засвідчує глибокі знання автора досліджуваної проблеми та висловлені особисті погляди на питання, що вивчалися. Розділ викладений на 9 сторінках, є достатньо переконливим, послідовним та обґрунтованим. Розділ побудований за традиційною схемою, в якому лаконічно висвітлені результати дослідження, отримані при виконанні дисертаційної роботи згідно до поставлених завдань і автор виносить на обговорення результати проведених досліджень. Даний розділ написаний із залученням до інтерпретації та аналізу власних наукових результатів, даних літератури вітчизняних та закордонних авторів. Суттєвих зауважень немає.

Автореферат та опубліковані роботи відповідають змісту дисертації.

Принципових зауважень до автора щодо оформлення дисертації не має, зауваження не носять принципового характеру, не впливають на суть і позитивну оцінку роботи.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою, до автора виникли наступні дискусійні запитання:

1. Чи зустрічали Ви інші форми захворювань пародонту у процесі обстеження пацієнтів з патологією гепатобіліарної системи?

2. Чи враховували Ви у ваших дослідженнях, які стосуються стану тканин пародонту у осіб із шкідливими звичками, тривалість залежності? Що на Вашу думку було первинним чинником у розвитку захворювань пародонту: факт зловживання, чи наявність гепатобіліарної патології?

3. Чому у Вашому дослідженні було задіяно таку велику кількість груп тварин?

4. Чи недоцільно було взяти тільки комбіновану патологію?

### Заключення

Дисертаційна робота А.І.Фурдичко «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією» є закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової проблеми – обґрунтувати дисбіотичну концепцію патогенезу хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початкового – I ступеня хронічного перебігу у хворих з гепатобіліарною патологією і на цій основі запропонувати застосування поліфункціональних засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією, в комплексному їх лікуванні та профілактиці. За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів дослідження, висновків і практичному значенню, дисертація А.І.Фурдичко повністю відповідає вимогам п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів” Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 10.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо докторських дисертацій та наказу Міністерства освіти і науки України від

12.01.2017 р. №40 “Про затвердження вимог до оформлення дисертації”, а її автор Анастасія Іванівна Фурдичко заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія.

**Офіційний опонент**

завідувач кафедри стоматології №2

Донецького національного медичного університету

МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



**С.П. Ярова**

