

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Жураківської Оксани Ярославівни на дисертаційну роботу **Фіка Володимира Богуславовича “Структурні зміни тканин пародонта та особливості мікробіоценозу ротової порожнини при дії опіюда і їх корекція (експериментальне дослідження)”**, подану в спеціалізовану вчену раду Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України для офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

1. Актуальність теми дисертації.

Опіюдні анальгетики завдяки вираженим знеболюючим властивостям є незаміними в практичній медицині, оскільки широко використовуються для зняття больового синдрому в онкології, травматології, при інфаркті міокарда, неврологічних захворюваннях, а також застосовуються при лікуванні опіюдної наркоманії. Проте, тривале і неправильне застосування препаратів опіюдного ряду може призводити до інтоксикації організму, до ураження різних органів і систем, до розвитку абстинентного синдрому та до смерті від передозування. У науковій медичній літературі вказано що хронічна інтоксикація опіатами викликає ознаки імуносупресії зумовлюючи підвищений ризик розвитку інфекційних захворювань та гнійно-запальних процесів, в тому числі, в ротовій порожнині.

Тому виявлення структурних змін тканин пародонта та особливостей мікробіоценозу ротової порожнини при тривалому застосуванні опіюдного анальгетика дозволить встановити безпечні терміни застосування опіюдів у клінічній практиці та розробити нові патогенетично обгрунтовані методи лікування ускладнень та профілактики захворювань ротової порожнини, що виникають при опіюдній інтоксикації організму.

З огляду на вищевказане, дисертаційна робота Володимира Богуславовича присвячена важливому та актуальному морфологічному питанню, а його вивчення є перспективним, як для теоретичної, так і для практичної медицини, зокрема, стоматології.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до планової наукової тематики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є частиною комплексних науково-дослідних робіт кафедр нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо- та позаутробному періодах розвитку, за умов екзо- та ендопатогенних факторів» (№ держреєстрації 0115U000041), а також «Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні» (№ держреєстрації 0120U002129).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

До головних результатів роботи, що визначають суттєву наукову новизну дисертаційного дослідження, потрібно, насамперед, віднести встановлення патоморфогенезу опіоїдних пародонтопатій. Автором доведено, що тривала опіоїдна інтоксикація викликає зміни слизової оболонки ясен у вигляді підвищеного акантозу, явищ паракератозу, дискератозу та виразок в основі яких лежать значні порушення гістогематичного бар'єру і транскапілярного обміну.

Уперше показані особливості якісної і кількісної перебудови мікробіоценозу ротової порожнини при тривалому застосуванні опіоїда. Вперше встановлено, що 12-ти тижневе застосування опіоїду «налбуфіну» призводить до появи бактеріоїдів та грибової мікрофлори що разом з

порушенням гістогематичного бар'єру слизової оболонки ясен сприяє розвитку некротичних процесів у пародонті.

Пріоритетом наукового дослідження Фіка В.Б. є те, що ним вперше патогенетично обґрунтовано і запропоновано комплексне використання цефтріаксону і пентоксифіліну для лікування опіюїдних пародонтопатій, що забезпечувало нормалізацію мікроциркуляції пародонта та призводило до відновлення товщини епітелію різних частин слизової оболонки ясен за рахунок клітинної і внутрішньоклітинної регенерації, а також, зумовлювало зменшення кількості умовно-патогенної та елімінацію патогенної мікрофлори

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Автором істотно доповнені існуючі відомості про особливості будови і кровопостачання пародонта щурів за умов фізіологічної норми та дано їх кількісну характеристику.

Теоретичне значення дисертаційного дослідження полягає в тому, що автором уперше з використанням морфометричних та статистичних методів визначені показники товщини епітелію вільної частини ясен та ясенної борозни, висоту сполучнотканинних сосочків та внутрішні діаметри судин різних ланок гемомікроциркуляторного русла пародонта щурів у нормі та їх перебудову при опіюїдній інтоксикації.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Дані про особливості морфологічних змін пародонта, зокрема зміни в слизовій оболонці ясен, дозволяють точніше сформулювати основні закономірності розвитку опіюїдних гінгівітів та пародонтопатій та виступатимуть теоретичним підґрунтям для удосконалення існуючих та розробки нових патогенетично обґрунтованих методів лікування захворювань ротової порожнини при опіюїдній інтоксикації.

На основі гістологічних, електронномікроскопічного, морфометричного та мікробіологічного досліджень автор показує доцільність і перспективність комплексного застосування цефтріаксону та

пентоксифіліну для корекції патологічних змін пародонта при хронічній опіювній інтоксикації, що може бути використано лікарями-стоматологами для удосконалення існуючих та розробки нових методів лікування пародонтопатії різного генезу.

Розроблений автором спосіб комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа (Патент на корисну модель № 74952) може використовуватись у профільних лабораторіях для дослідження змін кісткової тканини при різних патологіях. Розроблена автором модель хронічного опіювнього впливу (Патент на корисну модель № 76565) може використовуватись дослідниками і науковцями для виявлення змін у різних органах і тканинах при тривалому застосуванні «налбуфіну».

Матеріали дисертації можуть бути використані при написанні підручників, навчальних посібників і монографій з гістології, патологічної анатомії, стоматології.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в науковий та навчальний процес 12-и морфологічних кафедр та клінічної вищих медичних закладів України.

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

Дослідження виконано на 308 білих статевозрілих нелінійних білих щурах – самцях (масою тіла 160-270 г, віком 4,5 – 7,5 місяців) із використанням комплексу сучасних інформативних та адекватних поставлених меті методів дослідження. Утримання тварин, всі експерименти (моделювання хронічного опіювнього впливу та його корекція) і забір матеріалу здійснювались з дотриманням етичних та законодавчих вимог при виконанні наукових робіт з використанням експериментальних тварин, що підтверджено висновком комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 24 березня 2021 року).

Кількість тварин, як в цілому так і в кожній серії, була достатньою для того, щоб створити репрезентативні статистичні вибірки кількісних показників, що визначалися. Об'єм фактичного матеріалу власних досліджень достатній для дискусії, обґрунтування наукових положень, гіпотез і рекомендацій науково-практичного використання здобутих результатів.

Мета і завдання, які поставлені для її досягнення, сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках.

Відповідно до мети і завдань роботи було визначено дизайн дослідження та структуровано експериментальний матеріал. Матеріали, методи досліджень та статистичної обробки отриманих результатів експерименту і лікування тварин, положень дисертації, отриманих автором, складають підґрунтя вірогідності тверджень і висновків, які не викликають жодних застережень. Усі наукові положення і рекомендації чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Поставлені завдання чітко вирішені. Дисертант послідовно і логічно виклав отримані результати, підтвердив їх численним ілюстративним матеріалом та статистичними даними, які засвідчують достовірність і значущість проведених досліджень. Вважаю кількість ілюстративного матеріалу достатньою для узагальнення і висновків щодо морфо-функціональної перебудови тканини пародонтата мікробіоценозу ротової порожнини за умов опіїдної інтоксикації та її корекції.

Висновки, які робить автор, обґрунтовані і логічно випливають з отриманих результатів, відповідають меті і завданням дослідження. Вони науково обґрунтовані, побудовані за змістом дисертації і достатньо чітко висвітлені в наукових публікаціях В.Б. Фіка.

7. Оцінка змісту та оформлення дисертації, аналіз її розділів.

Дисертаційна робота викладена українською мовою 393 сторінках принтерного тексту (з них основного тексту 247 сторінок), оформлена

згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 та включає наступні розділи: анотацію, вступ, огляд літератури, матеріал і методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки. Дисертаційна робота ілюстрована 115-ма рисунками та 23-ма таблицями. Список використаних джерел містить 412 найменувань, з них – 214 кирилицею та 78 латиницею.

В анотаціях, поданих українською і англійською мовами, коротко відображені основні положення дисертаційної роботи.

У **вступі** чітко сформульовані мета і завдання дослідження, розкриті наукова новизна і практична значимість отриманих результатів. Звертає на себе увагу достатня чисельність публікацій автора за темою дисертації (39), чисельна апробація результатів дослідження (на 13 наукових форумах) та широке впровадження результатів роботи (13 кафедр медичних закладів вищої освіти України).

Результати проведеного здобувачем аналізу даних сучасної літератури наведені в **першому розділі** дисертації, викладеному на 42 сторінках друкованого тексту. В огляді літератури наведені сучасні дані про механізм формування наркотичної залежності. Досить детально автор зупиняється на питанні впливу опіїдних анальгетиків на організм та широкому їх використанні в практичній медицині. Ретельно описано зміни в організмі при довготривалому застосуванні опіїдного анальгетика. Дисертант досить детально в третьому підрозділі аналізує дані літературних джерел присвячені питанням захворювань пародонта. Ґрунтовно описано різні теорії етіології і патогенезу дистрофічно-запальних захворювань пародонта та наведено глибокий критичний аналіз принципів їх лікування. Цілий підрозділ в огляді літератури автор присвячує питанням змін мікробіоценозу ротової порожнини при розвитку запальних захворювань пародонта, опіїдному впливі та при дії різних коригуючих засобів. Такий критичний аналіз наукової літератури дозволив Володимирі Богуславовичу

зробити висновок, який обґрунтовує доцільність вивчення морфологічних змін тканин пародонта та мікробіоценозу ротової порожнини при хронічній інтоксикації опіюдом та її корекції, що визначає перспективність і пріоритетність даного дослідження. Визначення мети і завдань дослідження органічно впливає з критичного осмислення сучасного стану проблеми, що дозволило аргументовано сформулювати конкретну наукову задачу, яка має суттєве значення для теоретичної морфології і практичної стоматології, та накреслити способи її розв'язання з урахуванням сучасних методичних підходів.

У другому розділі дисертації досить ґрунтовно викладено методику дослідження. У 2-ох підрозділах на 16-и сторінках автор детально характеризує групи досліджуваних тварин, модель та методики, які були застосовані для отримання результатів дисертації. Використані методи дослідження достатньо інформативні та адекватні меті, дозволяють у повному обсязі реалізувати конкретні завдання, поставлені в роботі.

Добре враження справляють наступні три розділи власних досліджень, що відображають основні результати експериментальної роботи і дають відповіді на поставлені завдання.

У третьому розділі *“Морфологічна організація пародонта та мікробіоценоз поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у нормі (і експериментальна група)”* на 10-ти сторінках подано детальну морфологічну характеристику структур пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів в інтактних щурів. Досить ґрунтовно описано мікро- та субмікроскопічну будову слизової оболонки ясен та періодонту щурів. Окремий підрозділ присвячений кількісній характеристиці складових компонентів пародонта та судин гемомікроциркуляторного русла, що його кровопостачають. В останньому підрозділі третього розділу описано особливості формування мікробіоценозу ротової порожнини інтактних щурів, зокрема встановлено, що в суббіотопі ротової порожнини переважали мікробні асоціації стрептококів та молочнокислих бактерій.

Цей розділ проілюстрований 8-а рисунками і закінчується узагальнюючим висновком, після якого приведено посилання на 4 публікації автора, в яких висвітлено матеріал даного розділу.

Четвертий розділ *“Особливості морфологічних змін пародонта на мікро- і ультраструктурному рівнях та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на різних термінах опіоїдного впливу (ii експериментальна група)”* викладений на 87 сторінках. В ньому автор детально описує гісто-ультраструктурні зміни в шарах епітелію і власній пластинці слизової оболонки ясен, пародонта та їх гемомікроциркуляторного русла при 12 тижневому впливі опіоїдного анальгетика «Налбуфіну». Окремий підрозділ присвячено кількісним змінам судин гемомікроциркуляторного русла та епітелію пародонта у різні терміни дії опіоїда. У четвертому підрозділі описані якісно-кількісні зміни складу мікробіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю у різні терміни опіоїдного впливу. На основі комплексних методів дослідження (мікроскопічного, ультрамікроскопічного, морфометричного та мікробіологічного) здобувачем встановлено, що вже на другому тижні опіоїдного впливу виявляються перші мікроскопічні прояви порушення кровопостачання пародонта, що призводять до набряку сполучної тканини слизової оболонки та зворотних деструктивних змін в епітеліальній пластинці. Продовження тривалості опіоїдного впливу до 12 тижнів викликає глибокі незворотні деструктивні зміни у структурних компонентах пародонта які проявлялись: фібриноїдним і мукоїдним набряком та появою гнійних тілець у слизовій оболонці ясен; відшаруванням волокон пародонту. Автором показано що такі зміни відбуваються внаслідок порушення гістогематичного бар'єру і транскапілярного обміну на тлі вогнищевих крововиливів та порушення біоценозу, що призводить до бактеріальних і грибкових захворювань ротової порожнини. Розділ ілюстрований 50-а рисунками та 9-а таблицями, закінчується

узагальнюючим висновком, після якого приведено посилання на 23 публікації автора, в яких висвітлено матеріал даного розділу.

П'ятий розділ *“Особливості морфологічних змін пародонта на мікро- і ультраструктурному рівнях та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів при дії опіюїда, після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном (III експериментальна група)”* викладений на 97 сторінках. У цьому розділі автор патогенетично обґрунтовує доцільність застосування цефтріаксону для корекції гнійно - запальних процесів пародонта при тривалому впливі опіюїда «Налбуфіну» враховуючи антибіотикочутливість окремих ізолятів патогенних і умовно-патогенних видів бактерій, виділених з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю. На основі гістологічних, електронномікроскопічного, морфометричного та мікробіологічного досліджень автор показує доцільність і перспективність комплексного застосування цефтріаксону і пентоксифіліну для корекції патологічних змін пародонта при хронічній опіюїдній інтоксикації. Розділ ілюстрований 57-а рисунками та 12-а таблицями, закінчується узагальнюючим висновком, після якого приведено посилання на 10 публікацій автора, в яких висвітлено матеріал даного розділу.

У наступному розділі дисертації проведено узагальнення результатів дослідження з вичерпним аналізом та співставленням з науковими даними у вигляді порівняння основних етапів проведених досліджень. Автор не лише констатує отримані результати, а й робить свої припущення щодо характеру та механізму змін і уміло співставляє або підтверджує ці трактування положеннями інших досліджень. Текст розділу викладений на 37-ми сторінках.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження, змістовні, інформативні, науково значущі.

Список літератури налічує 412 найменувань, серед яких 214 робіт кирилицею та 198 латиницею.

8. Повнота викладу основного змісту дисертації в опублікованих працях у наукових і фахових виданнях. За результатами виконання дисертаційної роботи опубліковано 39 наукових праць (з них 3 одноосібні), серед яких 24 статті у спеціалізованих наукових виданнях (12 – у фахових виданнях України та 12 – у зарубіжних періодичних виданнях, у тому числі 3 статті у журналі, що входить до наукометричної бази Web of Science та одна – в Scopus) та 13 публікацій у вигляді тез. Отримано два патенти України на корисну модель.

Основні положення дисертації широко представлені на 13 науково-практичних форумах як міжнародного, так і всеукраїнського та регіонального рівня.

9. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових недоліків у роботі мною не виявлено, але є такі зауваження:

1. Титульна сторінка дисертації і 1-ша сторінка анотації потребують доопрацювання оскільки не відповідають наказу МОН України № 40 від 12.01.2017.
2. У розділі 2 бажано було описати контрольну групу щурів та їх відмінності в різних підгрупах різних груп.
3. У таблицях 4.3-4.9, 5.7-5.12 доцільно було навести досягнутий рівень статистичної значущості (p) для розуміння вірогідності (достовірності) отриманих вами кількісних показників та правильної їх інтерпретації.
4. У кінці власних розділів (4 і 5) узагальнюючі висновки є занадто громіздкими, займають декілька сторінок і складаються з 26 і 25 пунктів.
5. У дисертаційній роботі зустрічаються орфографічні, лексичні та стилістичні помилки.

Наведені вище зауваження не знижують науково-теоретичної та практичної цінності даної роботи.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні питання:

1. Дайте детальну характеристику контрольної групи тварин, та яка їх різниця у різних групах різних підгруп та чи відрізняються вони від інтактних щурів?

2. У віддалені терміни опіїдного впливу в слизовій оболонці пародонта Ви описуєте явища дискератозу, некрозу, появу гнійних тілець. На Вашу думку, які механізми лежать в основі цих змін?

3. На яких препаратах і за якими морфологічними ознаками Ви диференціювали різні стадії апоптозу в епітеліоцитах?

4. Якими патогенетичними механізмами зумовлений розвиток сладж-феномену та збільшення діаметрів усіх судин гемомікроциркуляторного русла при опіїдному впливі?

10. Дотримання принципів академічної доброчесності. Слід відзначити високу унікальність (97 %) та відсутність плагіату в дисертаційній роботі при її перевірці сервісом «Unicheck». За результатами відповідного аналізу звіту перевірки роботи на наявність ознак академічного плагіату встановлено коректність посилань на першоджерела для текстових запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами, назвами вузів. Виходячи із вищевикладеного дисертантьо ерудованим грамотним науковцем, який в своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

11. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Основні результати дисертаційної роботи можуть бути враховані при створенні посібників, монографій та керівництв із нормальної, клінічної та патологічної анатомії, впроваджені в навчальний процес на теоретичних кафедрах та клінічних, зокрема стоматології.

12. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Фіка Володимира Богуславовича “Структурні зміни тканин пародонта та особливості мікробіоценозу ротової порожнини

при дії опіюїда і їх корекція (експериментальне дослідження)” є самостійним, закінченим науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані дані, що мають велике теоретичне та практичне значення для медицини і в сукупності вирішують важливу наукову проблему – встановлення закономірностей структурної перебудови тканин пародонта та змін мікро біоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю при тривалому опіюїдному впливі та розробки комплексного лікування з метою медикаментозної корекції виявлених змін.

За основними змістовними ознаками, актуальністю, ґрунтовністю наукових положень, висновків та рекомендацій, науковою новизною, практичним значенням, реалізацією принципів публічності дисертація цілком відповідає п.10 “Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р. і №1159 від 30.12.2015 р.) щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія.

Офіційний опонент:

професор кафедри анатомії людини
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України,
д.мед.н., професор



О. Я. Жураківська

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ	
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)	
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
«06»	2021 р.
Підпис	
Прізвище	Жураківська