

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
на дисертацію ФІКА Володимира Богуславовича
на тему: «Структурні зміни тканин пародонта та особливості
мікробіоценозу ротової порожнини при дії опіюда і їх корекція
(експериментальне дослідження)», подану до захисту в спеціалізовану
вчену раду Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному
університеті ім. М.І. Пирогова на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія

1. Актуальність обраної теми дисертації. У сучасній клінічній практиці наркотичні знеболювальні засоби застосовуються досить широко. Це пов'язано з тим, що больові відчуття становлять від 40 % до 90 % від усіх скарг при зверненнях за первинною медичною допомогою (Матешук-Вацеба Л.Р., Гунас І.В. та ін., 2010; Дацюк Н.О., Волох Д.С. та ін., 2018), тому проблема фармакотерапії та ефективного контролю болю залишається одним із найактуальніших завдань сучасної фармакології та медичної науки загалом (Schnabel A., Reichl S.U. et al., 2014; Narver H.L. et al., 2015). Відомо, що довготривалий біль супроводжується системною патофізіологічною реакцією цілісного організму з розвитком синдрому оксидативного стресу та численними порушеннями біохімічних реакцій в окремих клітинах.

У сучасній медицині вже давно використовуються опіюдні анальгетики для зняття гострого болю. Вони належать до супресорів центральної нервової системи, проявляють пригнічуючий вплив на мозкові функції та мають знеболюючу властивість.

Велика кількість сучасних експериментальних морфологічних досліджень присвячена вивченню структурних змін органів та систем організму за впливу наркотичних речовин, але існує брак сучасних наукових даних щодо особливостей змін тканин ротової порожнини при короткотривалий та довготривалий дії на організм опіюдних анальгетиків, без яких неможливо розробити схеми ефективного лікування наркозалежних осіб.

Саме тому всебічне з'ясування особливостей впливу наркотичних анальгетиків на тканини ротової порожнини в експерименті, визначення закономірностей їх патологічних змін у різні терміни опіоїдного впливу, а також після його відміни та за умов медикаментозної корекції набувають особливої ваги.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження є фрагментом 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). Здобувач є співвиконавцем вказаних НДР та виконавцем наукових досліджень щодо вивчення структурних змін пародонта та особливостей мікробіоценозу РП при опіоїдному впливі та їх корекції в експерименті..

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях. Дисертація викладена українською мовою на 393 сторінках комп'ютерного тексту формату А4 (247 сторінок основного тексту) і документована 115 рисунками та 23 таблицями, які в логічній послідовності обґрунтовують достовірність викладеного матеріалу.

Комісія з питань біомедичної етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 25.05.2015 року (етап планування), протокол № 5 від 24.05. 2021 року) встановила, що дослідження виконані з дотриманням положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985), етичних вимог згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 року, “Загальних

етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження»..

Висновок комісії про проведення первинної експертизи на наявність плагіату, дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Позитивним є те, що список цитувань за матеріалами дисертації містить лише посилання на конкретні публікації і не переобтяжений посиланнями на джерела, які безпосередньо не стосуються теми дисертаційної роботи. Бібліографічний покажчик включає 412 джерел (214 кирилицею та 198 латиницею), оформлений згідно з чинними стандартами.

У дисертаційній роботі за допомогою комплексу сучасних методів морфологічного дослідження встановлено особливості якісних і кількісних морфологічних змін тканин пародонта на мікро- та ультраструктурному рівнях через 2, 4, 6, 8, 10 і 12 тижнів дії опіоїдного анальгетика налбуфіну гідрохлориду та наведено порівняльну характеристику морфологічних ознак тканин пародонта і морфометричних параметрів компонентів пародонта у нормі та при опіоїдному впливі.

Уперше виявлено особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю упродовж 12-тижневого експерименту, при застосуванні середньої терапевтичної дози НГ та поступовому підвищенні його дозування. Надано статистичну порівняльну характеристику кількісного мікробного складу суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю у нормі та при введенні опіоїдного анальгетика упродовж 12 тижнів. З’ясовано певні взаємозв’язки між ступенем вираженості патологічного процесу у слизовій оболонці ясен та рівнем мікробної колонізації поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів через 10 тижнів опіоїдного впливу, що засвідчило особливості впливу мікробних асоціацій дентальної біоплівки, як етіологічного

чинника у розвитку запального процесу, які відображали стан мікробіому РП загалом.

Уперше здійснено оцінювання впливу окремих ізолятів бактерій на основі виявлення їх факторів вірулентності при експериментальній дії опіюда. Уперше проведено визначення антибіотикочутливості окремих ізолятів патогенних і умовно-патогенних видів бактерій, виділених з суббіотопу поверхні зубів у ділянці ясенного краю через 6 і 10 тижнів експериментальної дії опіюдних анальгетиків. Встановлено, що виділені ізоляти бактерій – потенційні збудники гнійно-запального процесу були більш високочутливими і чутливими до цефтріаксону.

Виявлено закономірності змін структурної організації тканин пародонта та мікробіоценозу суббіотопу ротової порожнини при 4-тижневій відміні опіюда через 6 і 10 тижнів експерименту.

Уперше з'ясовано, що застосування препарату з антигіпоксичною дією пентоксифіліну і антибактеріального засобу цефтріаксону зумовлює позитивний вплив та сприяє відновленню структурної організації компонентів пародонта і стану мікробіоценозу суббіотопу ротової порожнини при введенні поступово зростаючих терапевтичних доз опіюдних анальгетиків та після його відміни у різні терміни експерименту.

За результатами досліджень здобувачем 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 Core Collection та одна – в Scopus) та 13 публікацій у вигляді тез. Отримано два патенти України на корисну модель.

4. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Проведені дисертантом Фіком В.Б. дослідження суттєво поглиблюють та доповнюють відомості про особливості морфологічної організації пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю при дії опіюда у зростаючих терапевтичних дозах на ранніх, віддалених і пізніх термінах.

Застосований спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу збільшує можливості оцінки тривалої дії опіоїдного анальгетика у зростаючих дозах на тканини пародонта і мікробіоценоз ротової порожнини та дозволяє досліджувати закономірності розвитку і прогресування пародонтопатій та зміни якісного і кількісного складу мікробіоти поверхні зубів у ділянці ясенного краю, а також оптимізувати розробку патогенетично орієнтованих методів лікування. Доведена ефективність застосованої комплексної медикаментозної корекції етіопатогенетичного спрямування, з використанням препаратів пентоксифіліну і цефтріаксону, яка засвідчила адекватний вибір оптимальної схеми лікування при тривалій експериментальній дії опіоїда на організм. Під час виконання дисертації розроблені та апробовані у співавторстві два патенти на корисну модель: “Спосіб комплексної декальцинації твердих тканин зубного органа” та “Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу”, які можуть широко використовуватись у практиці наукових досліджень.

5. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату й основних положень дисертації. Дисертаційна робота Фіка В.Б. “Структурні зміни тканин пародонта та особливості мікробіоценозу ротової порожнини при дії опіоїда і їх корекція (експериментальне дослідження)” побудована в класичному стилі та відповідає основним вимогам ДАК України щодо оформлення докторських дисертацій. Робота є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке містить нове вирішення наукового завдання щодо встановлення особливостей морфологічної організації тканин пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю в нормі, визначення закономірностей їх порушення при експериментальному опіоїдному впливі на різних термінах, після його відміни та за умов медикаментозної корекції.

Робота відповідає шифру спеціальності 14.03.01 – нормальна анатомія. Зміст автореферату Фіка В.Б. відповідає основним положенням та структурі дисертаційної роботи.

У «Вступі» на 9 сторінках дисертант обґрунтував актуальність проведеного дослідження, чітко сформулював мету та 8 завдань, визначив об'єкт та предмет дослідження, вказав методи дослідження, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначив свій особистий внесок, описав географію наукових форумів з апробацією результатів виконаної дисертаційної роботи.

Розділ 1 «Огляд літератури» висвітлений на 43 сторінках і включає джерела, в яких висвітлені сучасні уявлення щодо патоморфологічних змін у пародонті на клітинному, тканинному і органному рівнях, а також дисбіотичних змін ротової порожнини, що розвиваються в динаміці при дії опіоїдних анальгетиків групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів на ранніх, віддалених і пізніх термінах та відповідно проведення ймовірного коригуючого впливу медикаментозними препаратами, а також активації умовно-патогенної і появи патогенної мікрофлори РП на тлі тривалої дії опіоїда та розробки етіопатогенетичного лікування.

Розділ 2 дисертації займає 15 сторінок тексту, містить дві таблиці та присвячений характеристиці матеріалу та застосованих методів дослідження, яке виконане на достатній кількості матеріалу – 308 білих статевозрілих нелінійних білих щурах – самцях, масою тіла 160-270 г, віком 4,5-7,5 місяців. В експерименті тварини були розподілені на 3 основні групи. I група: інтактні щури (20). II групу складали 144 тварини, з них 108 щурів у різні терміни експериментальної дії НГ упродовж 12 тижнів (забір матеріалу здійснювався через 2, 4, 6, 8, 10 і 12 тижнів), та 36 контрольних тварин, яким вводили фізіологічний розчин NaCl, що загалом складало 6 підгруп (у кожній підгрупі – 24 тварини (18 + 6)). III група: 144 тварини, з них 108 щурів перебувало на різних термінах опіоїдного впливу (2, 6 і 10 тижнів), після його 4-тижневої відміни та корекції ПФ (4 тижні) і цефтріаксону (11 діб), а також 36 контрольних тварин, яким вводили фізіологічний розчин, що загалом складало 2 серії дослідів у 6 підгрупах тварин (24 тварини у кожній підгрупі).

Для вирішення поставлених завдань дисертантом використано комплекс адекватних морфологічних методів дослідження: біологічне моделювання хронічного опіїдного впливу; анатомічні (препарування); гістологічні; морфометричні; електронномікроскопічний; мікробіологічні; комплексна медикаментозна корекція пентоксифіліном і цефтріаксоном; статистичний аналіз.

Розділ 3 «Морфологічна організація пародонта та мікробіоценоз поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у нормі (I експериментальна група)» викладений на 10 сторінках, ілюстрований 8 рисунками. Автор надає вичерпну морфологічну, морфометричну та мікробіологічну характеристику особливостям будови ясен щурів у нормі. Детально, з використанням високоякісних інформативних рисунків із зображенням гістологічних зрізів та електронномікроскопічних фотографій, описана будова тканин ротової порожнини інтактних тварин. Діаграми демонструють результати морфометричних досліджень ясен щурів у нормі. Автором встановлено, що у досліджуваному суббіотопі ротової порожнини переважали мікробні асоціації стрептококів та молочнокислих бактерій, що свідчило про початкові етапи формування біоплівки на поверхні зубів інтактних тварин.

Розділ 4 «Особливості морфологічних змін тканин пародонта на мікро- і ультраструктурному рівнях та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів у різні терміни опіїдного впливу (II експериментальна група)» викладений на 83 сторінках, ілюстрований 50 рисунками та 9 таблицями. У даному розділі автор описує ультра- та мікроструктурну організацію тканин, надає морфометричну характеристику складових компонентів тканин пародонта щурів, а також описує особливості мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів на різних термінах опіїдного впливу.

У розділі 5 «Особливості морфологічних змін пародонта на мікро- і ультраструктурному рівнях та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю щурів при дії опіїда, після його відміни та корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном (III експериментальна група)», який

викладено на 96 сторінка та документовано 57 рисунками і 12 таблицями, автор дійшов висновків щодо морфологічних перетворень тканин пародонта після проведеної антибактеріальної терапії. Автором встановлені особливості часової динаміки якісних і кількісних морфологічних змін тканин пародонта щурів при дії опіюїда, після відміни та за корекції пентоксифіліном та цефтріаксоном. Зазначено, що застосування комплексної медикаментозної корекції пентоксифіліном і цефтріаксоном на тлі 4-тижневої відміни опіюїдного анальгетика, який вводили щурам упродовж 6 тижнів, дозволяло досягнути бажаного лікувального ефекту на морфологічну перебудову складових компонентів пародонта в експерименті.

Слід, зазначити, що кожний з розділів власних досліджень завершується численними висновками – стислим викладом отриманих морфологічних даних.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» займає 37 сторінок, на яких представлена у стислій формі підсумкова оцінка усієї роботи, яка свідчить про наукову ерудицію автора. Розділ має аналітичний характер, дисертант аргументовано, порівнюючи з даними інших науковців, наводить результати виконаних ним наукових досліджень та резюмує наукову і практичну значимість роботи.

Вірогідність наведених результатів дисертаційного дослідження обґрунтована тим, що всі положення, 8 висновків і 4 практичні рекомендації дисертаційної роботи сформульовані на підставі аналізу одержаних результатів з використанням достатнього за обсягом морфологічного матеріалу. Висновки, наведені у дисертаційній роботі, відповідають отриманим результатам дослідження, є достатньо конкретними і науково обґрунтованими.

6. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Одержані результати дисертаційної роботи Фіка В.Б. впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедр: нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського

державного медичного університету; анатомії людини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету; анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету, гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету, оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету; оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; клінічної анатомії і оперативної хірургії Полтавського державного медичного університету; мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Проведені здобувачем дослідження з нової точки зору розкривають спектр закономірностей якісних і кількісних морфологічних змін тканин пародонта на мікро- та ультраструктурному рівнях через 2, 4, 6, 8, 10 і 12 тижнів дії опіоїдного анальгетика налбуфіна гідрохлориду та наведено порівняльну характеристику морфологічних ознак тканин пародонта і морфометричних параметрів компонентів пародонта у нормі та при опіоїдному впливі. Встановлені вперше в анатомічному дослідженні факти мають важливе значення для розробки нових і вдосконалення існуючих методів діагностики та планування лікувальних заходів.

Вважаю, що отримані здобувачем результати дослідження практично значимі та можуть бути використані в нормальній анатомії, клінічній анатомії та оперативній хірургії, патологічній анатомії, гістології, цитології та ембріології, а також при написанні монографій, підручників та навчальних посібників.

5. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Разом із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи Фіка В.Б., слід вказати на редакційні огріхи при оформленні дисертації.

Дозвольте зупинитися конкретно на зауваженнях і побажаннях:

1. Зустрічаються невдалі вирази «подовгастої форми» (стор. 102) замість «видовженої форми» чи «овальної форми», «обумовлювалося, обумовлювало» (стор. 179, 183, 188, 190) замість «зумовлювалося, зумовлювало», «співставити» (стор. 288, 290-299, 304, 307) замість «зіставляти», «послужити» (стор. 317) замість «служувати», а також ненормативний термін «циркулярна зв'язка» (стор. 104).

2. Варто було б надати короткий підсумок до кожного з розділів власних досліджень більш лаконічно та аналітично, а не у вигляді стислого викладу отриманих фактичних даних мікроскопічного, електронно-мікроскопічного, морфометричного та мікробіологічного досліджень.

3. Доцільно було б в кінці кожного з розділів дисертації навести список публікацій дисертанта, в яких висвітлені матеріали розділу.

4. Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень», на мою думку, доцільно було б проілюструвати результатами статистичного аналізу у вигляді діаграм, на які можна було б спиратися під час узагальнення результатів власних досліджень.

Крім того, розглядаючи матеріали дисертації, виникли окремі запитання, на які хотілося б почути відповідь, а саме:

1. У тексті дисертації (стор. 106) Ви описуєте спостереження острівців Малассе на гістологічних зрізах періодонту. Чи відмічали Ви ознаки проліферативної активності епітеліальних залишків Малассе на препаратах експериментальних тварин?

2. Під час досліджень особливостей мікробіоти ротової порожнини Ви зазначаєте присутність поодиноких колоній клебсієл, бактероїдів і ниткоподібних грибів. Яке співвідношення бактеріальної і грибкової мікрофлори ротової порожнини щурів у нормі і як вплинула корекція пентоксифіліном та

цефтріаксоном на небактеріальну флору ротової порожнини, зокрема, на грибкову?

3. Під час дослідження Ви застосували, крім забарвлення гістологічних зрізів гематоксиліном і еозином, метод забарвлення азаном за Гейденгайном. З якою метою Ви застосували цей метод?

4. Які відмінності чи схожості у локалізації зроговілого багатошарового епітелію людини Ви відмітили у ротовій порожнини щурів, порівняно з людиною?

5. Який тиждень експериментального опіоїдного впливу на тканини пародонту може відзначатися першою появою незворотніх морфологічних змін?

Вказуючи на існуючі незначні недоліки, слід визнати загальний високий рівень поданої до захисту дисертаційної роботи. Зазначені неточності і редакційні огріхи в оформленні рукопису дисертації не знижують наукової цінності, практичного і теоретичного значення, новизни одержаних результатів і вагомості висновків та практичних рекомендацій дисертації.

6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Фіка В.Б. «Структурні зміни тканин пародонта та особливості мікробіоценозу ротової порожнини при дії опіоїда і їх корекція (експериментальне дослідження)», подана до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є самостійним і завершеним дослідженням, яке містить теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у встановленні особливостей морфологічної організації тканин пародонта та мікробіоценозу поверхні зубів у ділянці ясенного краю в нормі, визначенні закономірностей їх порушення при експериментальному опіоїдному впливі на різних термінах, після його відміни та за умов медикаментозної корекції, що є анатомічною основою для розуміння етіопатогенезу морфологічних змін структур ротової порожнини за дії опіоїдів та для розробки методів лікування захворювань пародонта у наркозалежних осіб.

Вважаю, що дисертаційна робота Фіка В.Б. за актуальністю, об'ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним і практичним значенням, достатністю й повнотою опублікування матеріалу, апробацією на наукових конференціях повністю відповідає встановленим вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019, Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Фік Володимир Богуславович заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – «нормальна анатомія».

Офіційний опонент,

завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології

Буковинського державного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Олександр ЦИГИКАЛО

07.09.2021р.

Буковинський державний медичний університет
Підпис: <i>проф. Цигикало О.В.</i>
Засвідчую: Учений секретар
Підпис: <i>Головченко</i>

