

ВІДЗИВ

офіційного опонента Ганчевої Ольги Вікторівни
доктора медичних наук, професора кафедри патологічної фізіології
Запорізького державного медичного університету
на дисертацію Микитенко Андрія Олеговича
**«Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у
хворих на хронічний генералізований пародонтит
(експериментально-клінічне дослідження)»**,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Широка поширеність пародонтиту в популяції, складнощі при здійсненні профілактики і лікуванні захворювання, неоднозначність у трактуванні основних патогенетичних механізмів обумовлюють актуальність проблеми лікування пародонтиту в сучасній стоматології. На думку більшості дослідників пародонтит є поліетіологічним захворюванням, в основі розвитку якого лежить комплекс патологічних зрушень, які формуються в порожнині рота. Ці зміни пов'язані з мікробіологічними, біохімічними, імунологічними перебудовами на тлі наявної генетичної схильності. До теперішнього часу не викликає сумнівів, що в етіопатогенезі пародонтиту одну з найважливіших ролей відіграє порушення асоціативних взаємовідносин представників автономної флори порожнини рота: часткове або повне витіснення характеристичних видів, посилене розмноження бактерій, не властивих для мікробіоценозу порожнини рота здорової людини та руйнація природного бар'єру – слизової оболонки на фоні змін в місцевому та загальному імунітеті. Пошук нових методів лікування та відновлення симбіотичної нормофлори є актуальною проблемою сучасної

патологічної фізіології та стоматології. В зв'язку з цим дисертаційна робота Микитенко Андрія Олеговича по вивченню механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта за умов дисбіозу порожнини рота та патогенетичному обґрунтуванні доцільності мультипробіотикотерапії слід вважати актуальною проблемою сучасної медицини взагалі і патофізіології зокрема.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів. Отримані в процесі роботи результати увійшли фрагментом в планові НДР кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» “Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення ” (державний реєстраційний номер 0109U007982) і «Механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота за різних умов та їх корекція» (державний реєстраційний номер 0113U005913) в яких автор є безпосереднім виконавцем фрагмента цих комплексних тем.

Наукові положення, висновки та рекомендації обґрунтовано високим науковим і методичним рівнем виконаних клінічних, біохімічних, мікробіологічних досліджень, проведеним математично-статистичним аналізом. Для переконливої аргументації отриманих в експериментальному дослідженні даних автором було проведено комплекс патофізіологічних експериментів на 46 статевозрілих щурах-самцях. Шляхом моделювання у них омепразол-індукованого дисбіозу Микитенко А.О. дослідив патологічні зміни в тканинах пародонта щурів, експериментально обґрунтував використання мультипробіотика у тварин за умов довготривалого введення омепразолу. Проведення клінічного дослідження Микитенко А.О. змін пародонтальних індексів у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості до і після мультипробіотикотерапії препаратами групи «Симбітер» у порівнянні із традиційним лікуванням дозволило дати переконливі аргументи що до високої її ефективності.

Використані моделі та методики є оригінальними, адекватними щодо поставлених задач, відображають сучасний методичний рівень наукових досліджень в патофізіології. Вірогідність основних положень та висновків дисертації підтверджується результатами якісної статистичної обробки одержаних показників, які наведені в 19 таблицях та 6 графіках. Для інтерпретації результатів наукової роботи залучено достатню кількість наукових джерел (270 посилань).

3. Структура і зміст дисертації, дотриманість вимог щодо оформлення дисертації та автореферату.

Вступ написаний відповідно до сучасних вимог. В ньому обговорюється сучасний стан проблеми й актуальність обраної теми, віддзеркалюється зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами університету, формулюються мета і задачі дослідження, визначається об'єкт, предмет і методи дослідження, обґрунтовується наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, конкретизується особистий внесок автора, наводиться інформація стосовно апробації результатів і кількісні дані про обсяг і структуру публікацій за темою дисертації.

Огляд літератури містить сучасний аналіз літератури стосовно проблеми патогенетичних механізмів хвороб тканин пародонта й обґрунтування мультипробіотикотерапії. Детально розглядаються сучасні уявлення про механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта. Окремо приділяється увага сучасним уявленням про мультипробіотики та їх використання для лікування стоматологічних хвороб.

Матеріали та методи досліджень. Цей розділ містить детальну інформацію про особливості моделювання омепразол-індукованого дисбіозу. Наведені методи клінічного та біохімічного дослідження біологічного матеріалу (ротової рідини та гомогенати тканин пародонта щурів). Описані методики дослідження активності каталази, супероксиддисмутази, NO-синтази, загальної протеолітичної активності, загальної анитриптичної

активності, уміст NO_2^- , ТБК-реактивів, молекул середньої маси й окисно-модифікованих протеїнів.

Дані власних досліджень Микитенко А.О. представлені в двох розділах (з 3-го по 4-й розділи дисертації).

В **третьому** розділі «Механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу й експериментальної корекції мультипробіотиком «СИМБІТЕР ОМЕГА»» на підставі вивчення механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов довготривалого введення омепразолу доведена ефективність корекції їх мультипробіотиком «Симбітер омега», про що свідчило зниження активності протеолітичних, вільнорадикальних процесів, активація NO-системи і запобігання руйнуванню колагенових і неколагенових білків.

В **четвертому** розділі «Патогенетичне обґрунтування ефективності використання мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості» на підставі дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу, активності орнітиндекарбоксилази і ферментів антиоксидантного захисту, рівня ендотоксикозу й активності вільнорадикальних процесів у ротовій рідині пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом доведена клінічна ефективність застосування мультипробіотика «Симбітер омега», що підтверджують дані мікробіологічного дослідження.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» обговорення наведених результатів дозволяє – по-перше, констатувати актуальність і новизну дисертаційної роботи; по-друге, у рамках однієї концепції дисертанту вдалося об'єднати такі факти негативного впливу на перебіг пародонтиту як порушення одного, або всіх трьох рівнів захисту ротової порожнини, а саме балансу конкурентного антагонізму пародонтопатогенів і симбіонтної нормофлори; цілісності епітелію слизової оболонки порожнини рота; рівноваги системи місцевого і загального

імунітету. Зокрема вперше на підставі дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу, активності орнітиндекарбоксилази і ферментів антиоксидантного захисту, рівня ендотоксикозу й активності вільнорадикальних процесів у ротовій рідині пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом доведена клінічна ефективність застосування мультипробіотика «Симбітер омега», що підтверджують дані мікробіологічного дослідження.

Висновки дисертації – відповідають поставленій меті й завданням дисертації, повністю відображають результати дослідження, характеризуються новизною й достовірні.

4. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах.

За темою дисертації опубліковано 17 праць, з них – 6 статей у фахових журналах України (згідно з переліком МОН України), що реферуються міжнародними наукометричними базами даних РИНЦ, Index Copernicus International, 1 стаття у фаховому журналі за кордоном (USA), 7 робіт опубліковано у матеріалах конгресів і конференцій. Отриманий 1 патент на спосіб лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит (№ 80668, А61К 35/74, 10.06.2013).

5. Новизна дослідження та одержаних результатів. Микитенко А.О. зібрано і проаналізовано великий пласт інформації щодо використання мультипробіотика «Симбітер омега» за умов довготривалого введення омепразолу. Уперше було встановлено, що у щурів, за умов експериментального пародонтиту введення мультипробіотика нормалізує протеїназно-інгібіторний потенціал, NO-ергічну систему, запобігає розвитку оксидативного стресу та деполяризації колагенових і неколагенових білків тканин пародонта.

При цьому вперше було доведено, що мультиштамний пробіотик групи «Симбітер» у хворих на хронічний генералізований пародонтит сприяє відновленню окисно-антиоксидантної рівноваги ротової рідини, нормалізує протеїназно-інгібіторний баланс, підвищує активність орнітиндекарбоксилази і нормалізує NO-систему.

Уперше визначено, що мультипробіотикотерапія у хворих на хронічний генералізований пародонтит суттєво нормалізує мікробіоценоз пародонтальних кишень, про що свідчить суцесія пародонтопатогенів симбіонтною мікрофлорою.

6. Значимість результатів роботи для науки і практики.

Проведені експериментально-клінічні дослідження мають теоретичне і практичне значення в галузях медицини: патологічній фізіології, клінічній біохімії, гастроентерології, стоматології.

Результати досліджень доповнюють і розширюють уявлення про механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта при гіпоацидитеті та гіпергастринемії, які є наслідками довготривалого застосування омепразолу.

З практичної точки зору важливими уявляються дані, що стосуються можливості профілактики і терапії хвороб тканин пародонта шляхом застосування мультипробіотика для нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини. Підтвердженням цього є впровадження дисертантом відповідних розробок в навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедрі медичної біохімії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та кафедрі біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Нові факти, що наведені Микитенко А.О. в патенті на корисну модель «Спосіб лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості за допомогою мультипробіотика (патент на корисну модель № 80668, А61К 35/74 №u201213765; заявл. 03.12.12; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11. – 4 с.), відкривають фахівцям можливості адекватного та сучасного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості. Подальші дослідження ефектів мультипробіотика можуть забезпечити підвищення ефективності прогнозування, попередження та лікування патології паподонту.

7. Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації. Дисертація Микитенко А.О. і автореферат оформлені відповідно до основних вимог щодо змісту й оформлення дисертацій і авторефератів дисертацій, які подаються на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Структура автореферату цілком відображає структуру дисертації, а зміст автореферату з достатньою повнотою висвітлює основний зміст дисертаційної роботи.

8. Зауваження і побажання до дисертації й автореферату щодо їхнього змісту й оформлення. Дисертаційне дослідження Микитенко А.О. викликає добре враження, але не звільняє від окремих зауважень, які суттєво не впливають на якість наукового дослідження:

Так, в Главі 1 «Огляд літератури» багато уваги приділялося ролі цитокінів в патогенезі пародонтиту, але в роботі їх досліджено не було. В той час як роль стану системи монооксиду азоту при пародонтиті розглянута не була, але дослідження проводилися.

В 2 главі необхідно було внести нумерацію формул. Тому що за вимогами до правил оформлення дисертацій «Формули в дисертації (якщо їх більше однієї) нумерують у межах розділу».

В 3 главі посилання на результати робіт канадських дослідників не підкріплюється відповідним науковим джерелом, яке містить цю інформацію.

По завершенні глав доцільно надавати більш розширені висновки, які базуються на результатах власних досліджень, а не носять загальний характер.

Але наголошую, що ці зауваження суттєво не впливають на якість наукового дослідження Микитенко А.О..

Крім цих зауважень бажано було б знати думку автора щодо наступних питань:

1. До якого типу запалення слід віднести модельований Вами пародонтит, гострого, чи хронічного?

2. Чим ви пояснюєте збільшення рівня нітритів на фоні зниження активності NO-синтази? Чи характерні зміни системи монооксиду азоту для даного типу запалення?

3. В Вашій роботі дуже детально розписано про джерело виникнення перекисно окисних ліпідів, в той час як інформація про окисно модифіковані білки дуже скупа. На Вашу думку звідки вони беруться в ротовій рідині і до чого може призвести їх збільшення?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці. Матеріали дисертаційної роботи рекомендується використовувати під час викладання таких дисциплін як патологічна фізіологія і стоматологія, а також як підґрунтя для подальших наукових розробок в галузі стоматологічної патофізіології.

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Микитенко Андрія Олеговича «Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження)» є завершеною науковою роботою, де на даних експериментального та клінічного дослідження подано теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми, що полягала у вивченні механізмів розвитку патологічних змін у тканинах пародонта за умов дисбіозу порожнини рота та патогенетичному обґрунтуванні доцільність мультипробіотикотерапії.

Дисертація Микитенко А.О. за об'ємом виконаних досліджень, актуальністю дослідженої медико-біологічної проблеми, науково-методичним рівнем, новизною, науково-теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових

ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а автор дисертації заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент

професор кафедри патологічної фізіології
Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор


Підписуючий підпис О.В. Ганчева
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«14» 09 2015 р. Підпис



Підпис професора Ганчевої О.В. засвідчую