

## **В І Д Г У К**

офіційного опонента на дисертаційну роботу А.І.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.**

На сьогоднішній день розповсюдженість захворювань пародонта залишається в Україні на значному рівні. Це пов'язано, як з великою кількістю різноманітних соматичних захворювань пацієнтів, так і недостатньою ефективністю профілактики та лікування захворювань пародонта. Значна частина уражень пародонта виникає на фоні різних загальносоматичних захворювань: травного тракту, серцево-судинної, ендокринної систем тощо. Особливо тісний зв'язок відмічений між хворобами слизової оболонки рота і ураженнями органів травного тракту. Серед останніх значне місце займають захворювання гепатобіліарної системи. Ця система займає особливе місце в розвитку різних захворювань оскільки виконує велику кількість життєво важливих метаболічних, антитоксичних, регуляторних функцій.

На фоні порушення функцій гепатобіліарної системи виникають ураження пародонта, які можуть бути викликані низкою чинників, як місцевих, так і змін загального характеру. Недостатня ефективність антимікробної функції печінки посідає центральне місце в розвитку дисбіотичного синдрому, який проявляється бактеріємією, ендотоксинемією та системним запаленням. Встановлено, що саме дисбіотичний синдром є першопричиною розвитку більшості неінфекційних захворювань, включаючи також і стоматологічні, зокрема запальні та дистрофічно-запальні процеси в пародонті.

Для корекції проявів дисбактеріозу (порушення видового і кількісного складу ендогенної (головним чином, кишкової) мікрофлори) використовують про- і пребіотики. Проте для ефективного лікування необхідно впливати і на інші складові дисбіотичного синдрому. З цією метою і застосовують поліфункціональні антидисбіотичні засоби. Проблема впливу дисбіотичного синдрому на тканини пародонта, обґрунтування застосування поліфункціональних антидисбіотичних засобів та визначення їх ефективності в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта є актуальною проблемою 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 неіфекційних захворювань, включаючи стоматологічні (ДР № 0117U007012)

Здобувач була співвиконавцем окремих розділів зазначених тем.

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

У дисертаційній роботі А.І.Фурдичко поставлена мета 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.

Для вирішення даної наукової проблеми автором поставлені конкретні задачі дослідження: дослідити стан антимікробної функції печінки за умов дії експериментальних пошкоджувальних чинників. Дослідити розвиток дисбіозу в пародонті щурів з експериментальною патологією печінки. Визначити вплив порушення антимікробної функції печінки на стан запальних процесів в пародонті експериментальних тварин. Обґрунтувати розробку поліфункціональних антидисбіотичних засобів з вмістом біофлавоноїдів, пребіотиків, лізоциму, що володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією. Дослідити лікувально-профілактичну дію нових засобів на стан пародонта в умовах експериментального гепато-орального синдрому. Провести клінічні дослідження лікувально-профілактичної дії найефективніших поліфункціональних антидисбіотичних засобів, що володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією у хворих на запальні захворювання пародонта на тлі гепатобіліарної патології.

Дисертаційна робота А.І.Фурдичко виконана на сучасному науковому рівні та достатньому експериментальному, клінічному та лабораторному матеріалі. Для вирішення поставлених у дисертації задач автором проведені експериментальні, клінічні, біохімічні, біофізичні та інші лабораторні дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості експериментальних досліджень (581 експериментальна тварина), клінічних спостережень (обстежено 420 хворих, групу порівняння склали 92 хворих із захворюваннями пародонта без загальносоматичної патології), лабораторних та статистичних досліджень. Використані методи сучасні, адекватні поставленим задачам дисертаційної роботи та дозволяють отримати вірогідні результати. Об'єм експериментальних, клінічних, біохімічних, біофізичних досліджень достатній і дозволяє отримати достовірні результати, які оброблені математичними методами за допомогою персональних комп'ютерів.

Автором уперше виявлена наявність супутніх захворювань гепатобіліарної системи у 70,9% хворих із захворюваннями пародонта. В

експерименті встановлено обов'язкове порушення антимікробної функції печінки за умов дії класичних гепатотоксикантів (тетрахлорметан, гідразин), за умов кишечного дисбіозу і ендотоксинемії. Показано, що у щурів з експериментальними гепатопатіями ступінь дисбіозу в тканинах пародонта зростає в 3,5-7 разів. Встановлено, що в розвитку дисбіозу вирішальну роль може відігравати зниження активності лізоциму в яснах щурів з токсичним гідразиновим гепатитом. Встановлено, що найбільш активним патогеном є ліпополісахарид (кишечний ендотоксин). Визначена поліфункціональність дії рослинних поліфенолів, зокрема, біофлавоноїдів (Р-вітамінних сполук). Вперше встановлено пригнічення мінералізувальної активності кісткової тканини пародонта за умов моделювання експериментальної гепатобілярної патології. В клінічних умовах визначений негативний вплив гепатобілярної патології на стан пародонта. Для застосування в комплексному лікуванні захворювань пародонта запропонована низка поліфункціональних антидисбіотичних засобів. Доведено, що розроблені нові поліфункціональні антидисбіотичні засоби «Леквін» і «Лекасил» володіють пародонтопротекторною і гепатопротекторною активністю. Уперше теоретично та експериментально обґрунтована доцільність, застосування препарату «Леквін» в комплексному лікуванні та профілактиці захворювань пародонта у хворих на гепатобілярну патологію (патент № 108536). На основі багатопланових досліджень запропонована та обґрунтована дисбіотична концепція патогенезу захворювань пародонта у хворих з порушеннями гепатобілярної системи.

Практичне значення даної дисертаційної роботи 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 гепатобілярної системи. Розроблені методичні рекомендації щодо використання оральних гелів для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта у хворих із захворюваннями гепатобілярної системи.

Отримані результати дозволяють автору рекомендувати науково обґрунтовані лікувальні засоби для застосування в широкій стоматологічній практиці в різних стоматологічних закладах України. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр ДВНЗ: ЛНМУ ім. Данила Галицького; НМАПО ім. П. Л. Шупика; ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; «УМСА» та різних стоматологічних клініках.

Отримані результати проведених наукових досліджень відображені в достатній кількості (30 робіт) надрукованих наукових праць. У фахових виданнях рекомендованих МОН України опубліковано 17 наукових робіт, 4 у зарубіжних виданнях. Отриманий патент України на корисну модель.

### **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 гепатобілярною патологією» побудована за традиційною схемою і складається з вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних

досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 506 найменувань, з них - 159 іноземних авторів. Роботу викладено на 314 сторінках машинопису, добре ілюстровано численними 63 таблицями та 31 рисунком.

У вступі автор на основі вивчення найважливіших джерел літератури останніх років конкретно та повно обґрунтовує актуальність теми дисертації, її мету та задачі дослідження. Вступ викладений на 8 сторінках, особливих зауважень немає.

В огляді літератури представлений аналіз літератури щодо етіології та патогенезу захворювань пародонта; ураження тканин пародонта у хворих із соматичними захворюваннями; дисбіозу і захворювання гепатобіліарної системи; сучасних уявлень про гепато-оральний синдром; методів профілактики та лікування гепатобіліарної патології із використанням антидисбіотичних гепатопротекторів; сучасних підходів до лікування запальних захворювань пародонта.

Автором критично оброблена велика кількість літературних джерел, наведена оцінка стану цього питання в стоматологічній літературі. Зроблений закономірний висновок, що роль гепатобіліарної системи у виникненні захворювань пародонта вивчена недостатньо. Показано, що особливості розвитку запальних захворювань пародонта на тлі патології гепатобіліарного тракту, вимагають подальшого вивчення як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях. Даний розділ займає досить значний об'єм і викладений на 33 сторінках.

В розділі «Матеріал, об'єкти та методи дослідження» представлені методики експериментальних, клінічних, біохімічних, біофізичних, функціональних та лабораторних досліджень. В окремих підрозділах представлені методики проведених досліджень, загальна характеристика обстежених груп пацієнтів із захворюваннями пародонта та статистичні методи досліджень. В цілому розділ викладений інформативно на 33 сторінках, зауважень немає.

Третій розділ «Стан пародонту у щурів з експериментальним гепатитом». В ньому представлені результати експериментальних досліджень: виявлено найвищу антилізоцимну активність ліпополісахариду, наявність якої призводить до розмноження умовно патогенної та патогенної мікрофлори. Показано, що експериментальні види уражень гепатобіліарної системи (гідразиновий гепатит, тетрахлорметановий гепатит, дисбіотичний гепатит, ендотоксиновий гепатит) негативно впливають на стан тканин пародонта. Доведено, що ураження печінки призводить до зниження її антимікробної функції. В результаті цього спостерігається доволі значне зростання ступеня дисбіозу в яснах тварин та збільшення показників маркерів запалення, що неминуче призводить до виникнення запальних процесів у тканинах пародонта. Встановлено, що малі дози ліпополісахариду можуть здійснювати остеостимулювальну дію (зростання активностей лужної та кислотної фосфатаз) на пародонт. Таким чином, експериментально обґрунтовано застосування пропонованих поліфункціональних антидисбіотичних засобів для лікування хворих із захворюваннями пародонта. Розділ викладений на 25 сторінках, добре ілюстрований 17 таблицями.

Четвертий розділ «Розробка рецептури і доклінічні дослідження поліфункціональних антидисбіотичних засобів». У ньому представлено обґрунтування запропонованих нових поліфункціональних засобів, які наділені антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією, а саме «Леквін», «Лекасил» та «Лізоцим-форте». Показано, що перелічені препарати не володіють токсичною дією, як в гострих (великі дози), так і в хронічних (терапевтичні дози) тривалих дослідженнях на експериментальних тваринах. Лікувально-профілактичне застосування препаратів сприяє зниженню процесів пероксидного окиснення ліпідів. Отримані результати дають підставу рекомендувати застосування цих нових засобів для проведення експериментальної терапії гепатогенного пародонтиту. Показано, що усі три поліфункціональні антидисбіотичні засоби володіють гепатопротекторною, антидисбіотичною й антизапальною властивостями. Розділ викладений на 6 сторінках, добре ілюстрований 3 таблицями.

П'ятий розділ «Експериментальна профілактика та терапія захворювань тканин пародонту на тлі гепатобіліарної патології». У ньому представлені експериментальні результати визначення лікувально-профілактичної дії на пародонт в умовах його інтоксикації продуктами пероксидації ліпідів ряду нових комплексних антиоксидантних засобів з вмістом флавоноїдів і деяких їх синергістів, таких як лецитин, інулін і цитрат кальцію. Визначена антидисбіотична профілактика і терапія пародонтиту на тлі токсичного гепатиту за допомогою поліфункціональних антидисбіотичних засобів. Визначений вплив поліфункціональних антидисбіотичних засобів на стан пародонта у щурів з експериментальним неалкогольним стеатогепатитом. Показана експериментальна профілактика і терапія пародонтиту при гепатиті на тлі дисбіозу за допомогою фітопрепаратів; пародонтопротекторна дія флаван- і лецитинвмісних гепатопротекторів у щурів, які отримували переокиснену соняшникову олію.

Отримані результати показали, що нові поліфункціональні засоби, а саме «Леквін» та «Лекасил», володіють гепатопротекторною, пародонтопротекторною та антидисбіотичною активністю, яка перевищує ефективність препарату порівняння «Квертулін». Встановлена більш висока лікувально-профілактична дія препарату «Леквін», що дає підстави для його подальшого клінічного дослідження. Розділ викладений на 39 сторінках, добре ілюстрований 19 таблицями та 16 рисунками.

Шостий розділ «Оцінка ефективності використання лікувально-профілактичних засобів у комплексному лікуванні хворих із запальними захворюваннями пародонту з гепатобіліарною патологією». У ньому представлена клінічна характеристика хворих на запальні захворювання пародонта на тлі гепатобіліарної патології. Детально визначений стан пародонта у хворих із захворюваннями пародонта (гінгівіт і генералізований пародонтит). Встановлено, що наявність захворювань гепатобіліарної системи негативно впливає на стан пародонта. Наявність шкідливих звичок (тютюнопаління) посилює негативний вплив загальносоматичного захворювання гепатобіліарної системи. Показано, що одним із найчутливіших показників стану неспецифічного імунітету порожнини рота є активність

антимікробного ферменту лізоциму. Вона істотно знижується у осіб із захворюваннями гепатобіліарної системи, одночасно зростає активність показника мікробного обсіменіння – уреазі та ступінь дисбіозу. Застосування комплексної терапії до якої входив поліфункціональний антидисбіотичний гепатопротектор нормалізує ці показники.

Проведені клінічні та біохімічні дослідження виявили високу лікувальну ефективність використання запропонованого алгоритму лікування з застосуванням поліфункціонального антидисбіотичного гепатопротектора у хворих із захворюваннями пародонта на тлі захворювань гепатобіліарної системи. Отримана клінічна ефективність проведеного лікування зберігається і у віддалені терміни спостережень. Отримані дані свідчать про високу ефективність використання поліфункціональних антидисбіотичних гепатопротекторів у комплексному лікуванні захворювань пародонта у даної категорії хворих. Розділ викладений на 80 сторінках, добре ілюстрований 17 таблицями та 13 рисунками.

Заключний розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» присвячений обговоренню, аналізу та узагальненню отриманих автором результатів дослідження. В ньому приведені обґрунтовані обговорення результатів проведених експериментальних, клінічних, біохімічних та лабораторних досліджень, які порівнюються з отриманими раніше даними. В цілому визначене значення отриманих результатів для теорії та практики терапевтичної стоматології.

У дисертаційній роботі автором досить інформативно представлені отримані при проведенні дослідження результати, проте вважаю за необхідне поставити автору дисертації декілька запитань:

Чи можете Ви визначити найбільш важливі патогенетичні механізми розвитку захворювань пародонта у хворих на тлі уражень гепатобіліарної системи?

Ви обґрунтовуєте як основну проблему вплив дисбіотичного синдрому на тканини пародонта. Як Ви вважаєте чи необхідно для лікування захворювань пародонта застосовувати антибактеріальні засоби?

Ви стверджуєте, що у хворих з захворюваннями пародонта супутня патологія гепатобіліарної системи складає 70,9 %. Що ж на Вашу думку є первинним: захворювання пародонта чи патологія гепатобіліарної системи?

Незважаючи на виявлені незначні недоліки, принципових зауважень щодо оформлення, подання матеріалу в дисертації та суті викладених результатів немає.

Висновки витікають із проведених автором досліджень, автореферат та опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

### **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 і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 року) до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння пошукуваного ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент  
завідувач кафедру терапевтичної стоматології  
Національного медичного університету імені  
О.О.Богомольця, доктор медичних наук,  
професор

А.В.Борисенко

