

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри пропедевтики терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету МОЗ України Ткаченко Ірини Михайлівни на дисертаційну роботу Дмитрієвої О.О. «Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (клініко-експериментальне дослідження)» представлену до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія»

АКТУАЛЬНІСТЬ ОБРАНОЇ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ.

Актуальність даного дослідження обумовлена необхідністю подолання серйозної медико-соціальної та економічної проблеми, а також потребою у переході від симптоматичного до високоточного патогенетичного (тангентного) лікування генералізованого пародонтиту.

Дана патологія залишається однією із найпоширеніших стоматологічних захворювань у світі. Його хронічний, прогресуючий перебіг неминуче призводить до деструкції спорно-утримувального апарату зуба, рухомості та передчасної втрати зубів. Це суттєво знижує якість життя пацієнтів (порушення функції жування, естетики, психологічний дискомфорт) та вимагає колосальних фінансових витрат на подальшу складну імплантацію та протезування.

Згідно з даними масштабного дослідження Global Burden of Disease (Тягар хвороб) під егідою ВООЗ, важкі форми пародонтиту стабільно входять до топ-12 найпоширеніших захворювань людства, випереджаючи багато соматичних нозологій. Кількість людей із вираженою формою генералізованого пародонтиту на планеті перевищує 19% дорослого населення планети віком від 15 років. Прогнози вказують на щорічне збільшення цієї цифри через старіння населення.

Недостатність стандартних методів терапії (механічне видалення зубних відкладень, кюретаж, системна та місцева антибактеріальна терапія) спрямовані переважно на елімінацію мікробного чинника. Проте вони не здатні повністю зупинити вже запущений каскад саморуйнування тканин, що підтримується імунною системою самого господаря. Після усунення бактеріального навантаження у тканинах пародонта часто персистує хронічне запалення, яке блокує процеси регенерації.

Інтерлейкін-1 β (IL-1 β) є центральною ланкою в патогенезі руйнування пародонта. Актуальність дослідження полягає у фокусуванні саме на цій молекулі, оскільки IL-1 β безпосередньо активує остеокластогенез, призводячи до безповоротної резорбції альвеолярного відростка, запускає вироблення матриксних металопротеїназ (ММР-9, ММР-1, ММР-2), які розщеплюють колаген та руйнують сполучнотканинну основу ясен і періодонтальної зв'язки, виступає тригером оксидативного та нітрозативного стресу, викликаючи мітохондріальну дисфункцію, пошкодження судинного ендотелію ясен та масову загибель клітин. Тому пошук нових терапевтичних стратегій пов'язаних з фармакологічним блокуванням IL-1 β — це перехід на рівень персоніфікованої та біологічної стоматології.

Дослідження механізмів локального пригнічення цього цитокіну (наприклад, за допомогою антагоністів рецепторів на кшталт Анакінри або системного регулювання) відкриває шлях до створення принципово нових лікарських форм — біорезорбуючих гелів, плівок чи чипів для прямого введення в пародонтальні кишені. Це дозволить перервати хронічне запалення, захистити кістку від резорбції та створити умови для відновлення тканин пародонта.

Таким чином, висока поширеність та деструктивний характер перебігу генералізованого пародонтиту, обмежена ефективність традиційних схем лікування та доведена тригерна роль інтерлейкіну-1 β у процесах резорбції кісткової тканини й розвитку окисного стресу зумовлюють високу актуальність

пошуку, обґрунтування та впровадження нових методів патогенетичної терапії, спрямованих на таргетне фармакологічне блокування IL-1 β .

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ.

Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Роль тіол-дисульфідної системи у реалізації механізмів нейродеструкції/нейропротекції та розробка шляхів фармакологічної модуляції після пренатальної гіпоксії» (2023–2025 рр., № держреєстрації: 0123U101110) та комплексної науково-дослідної роботи Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Вдосконалення діагностики, терапевтичного, ортопедичного і хірургічного лікування найбільш поширених стоматологічних захворювань та їх ускладнень у населення, постраждалого від воєнних дій» (2024–2029 рр., № держреєстрації: 0124U004521). Здобувач є одним із співвиконавців наукових досліджень зазначених тем.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК АВТОРА В ОТРИМАННІ НАУКОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ.

Сумісно з науковими керівниками було сформульовано цілі та завдання роботи. Дисертантом проведено патентно-інформаційний пошук з досліджуваного напрямку роботи, проаналізовано наукові джерела для огляду літератури, самостійно виконано клінічні розділи дослідження.

За безпосередньою участю автора проведено експериментальні, біохімічні, імуноферментні дослідження. Дисертантом було особисто виконано статистичну обробку цифрових даних, систематизовано та представлено результати у таблицях і на рисунках, здійснено аналіз та узагальнення даних експериментальних та клінічних досліджень, написано всі розділи роботи.

Спільно з науковими керівниками сформульовано висновки та практичні рекомендації. Експериментальну розробку та створення стоматологічного гелю

на основі анакінри виконано за участю доктора фармацевтичних наук, професора кафедри технології ліків Б. С. Бурлаки.

У друкованих роботах разом із співавторами участь здобувача є визначальною, матеріали та висновки належать здобувачу. Автор не запозичував ідеї та/або результати роботи інших співавторів у спільних публікаціях. Усі розділи дисертаційної роботи написані особисто.

СТУПІНЬ ОБҐРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ.

Дисертація Дмитрієвої О.О. «Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (клініко-експериментальне дослідження)» є закінченою науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному методичному рівні. Дисертаційна робота присвячена патогенетичному обґрунтуванню доцільності та оцінці ефективності застосування рецепторного антагоніста ІЛ-1 β у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості на підставі експериментальних та клінічних досліджень.

Була розроблена нова лікарська форма – стоматологічний гель з анакінрою (рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β), що призначений для місцевої терапії запальних захворювань пародонта. За результатами експериментального дослідження оцінено вплив анакінри на перебіг запального процесу, стан антиоксидантної системи, систему оксиду азоту, молекулярні механізми запалення та ендогенної цитопротекції. Поставлені автором задачі відповідають меті роботи. Фундаментальною основою дисертаційної роботи стали результати комплексу доклінічних фармако-токсикологічних досліджень, під час яких підтверджено безпечність розробленого стоматологічного гелю. Встановлено відсутність гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії, що обґрунтувало можливість подальшого експериментального вивчення його терапевтичної ефективності.

Математичне моделювання (дизайн Vox–Behnken) дало змогу визначити оптимальний склад нового стоматологічного гелю: натрію карбоксиметилцелюлоза – 3,0 %, D-пантенол – 5,0 %, полісорбат-80 – 1,5 %, анакінра – 1,0 %. Розроблений гель характеризувався рН 6,52, в'язкістю 7297,5 мПа·с та мукоадгезією 11,337 Н, що відповідало вимогам до стоматологічних гелів.

У друкованих роботах, де автор є співавтором, його участь є ключовою, а матеріали та висновки належать здобувачу. Зважаючи на вищенаведене вважаю, що поставлене наукове завдання виконано повністю і на високому рівні.

НАУКОВА НОВИЗНА РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ полягає в розробці та впровадженні програмного застосунку для автоматизованого розрахунку індексу стабільності ферула, що забезпечує швидкість та точність клінічних розрахунків і мінімізує суб'єктивні помилки.

Визначення об'єму тканин ферулу після ендодонтичного втручання, що здійснюється за допомогою запропонованого Volumetric Ferrule Index (VFI), є важливою передумовою вибору ортопедичної конструкції.

Розроблений алгоритм пропонує поетапний підхід до вибору методу лікування. Критеріями успіху лікування є відсутність больового синдрому та функційного дискомфорту, збереження цілісності реставрації, відсутність вторинних ускладнень (рецидивного карієсу, ендодонтичних ускладнень), а також задоволеність пацієнта естетичним результатом.

НАУКОВЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЇХ ВИКОРИСТАННЯ.

Уперше розроблено та методом математичного планування експерименту Vox–Behnken оптимізовано склад стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) – анакінрою. Проведено комплексну доклінічну оцінку розробленого стоматологічного гелю з анакінрою.

Уперше клінічно обґрунтовано включення інтраорального двоцелепного трансгінгівального електрофорезу з анакінрою до комплексного лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості.

Дістало подальшого розвитку уявлення про молекулярно-біохімічні механізми лікувальної дії анакінри при генералізованому пародонтиті. Встановлено, що блокування рецепторів ІЛ-1 β сприяє нормалізації співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів у ясенній рідині, відновленню функціонального балансу системи оксиду азоту та антиоксидантного захисту, зменшенню нігрозативного стресу й обмеженню деградації позаклітинного матриксу. Визначено взаємозв'язок динаміки ІЛ-1 β та ІЛ-10 зі змінами клініко-пародонтологічних показників. Обґрунтовано можливість використання концентрації ІЛ-1 β у ясенній рідині як лабораторного маркера ефективності лікування.

За результатами порівняльного оцінювання трьох лікувальних підходів встановлено перевагу комплексного лікування з трансгінгівальним електрофорезом анакінри над базовою терапією та комплексним лікуванням із застосуванням гелю, що містить хс ліну саліцилат і цеталконію хлорид.

За результатами дисертації розроблено нову лікарську форму – стоматологічний гель з високим профілем безпеки та отримано патент України на винахід № 1294209 «Стоматологічний гель» від 16.04.2025. Розроблено спосіб місцевого застосування анакінри (міжнародна непатентована назва, INN) у хворих на генералізований пародонтит методом ясенного (трансгінгівального) електрофорезу.

Практичні висновки впроваджено у навчальний процес Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри терапевтичної стоматології Полтавського державного медичного університету; у лікувальний процес стоматологічних центрів «Status Dental Studio», «КЛІНІКА ЧЕРТОВА», «ІМПЛАСТИКА», «Status dental & cosmetolog».

Результати роботи можуть бути використанні як в навчально-педагогічному процесі, так і в практичній діяльності лікаря-стоматолога.

ПОВНОТА ВИКЛАДЕННЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ.

Основні результати і наукові положення повністю відображені в статтях у наукових журналах, а також у виступах та тезах науково-практичних конференцій. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких: 4 статті – у фахових наукових виданнях України, що індексуються в міжнародних наукометричних базах Web of Science і Scopus; 1 стаття – у міжнародному науковому журналі Q1, що індексується в Scopus; 1 стаття – у фаховому науковому виданні України категорії Б; 6 тез доповідей на науково-практичних конференціях та 1 патент України на винахід.

ОЦІНКА СТРУКТУРИ ДИСЕРТАЦІЇ.

Дисертаційна робота написана українською мовою і викладена на 210 сторінках машинописного тексту, з них 173 сторінки основного тексту та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та списку використаної літератури, який містить 212 джерела: 182 – латиницею, 30 – кирилицею. Дисертація містить 33 таблиць, 25 рисунків, додатки.

В *анотації* українською та англійською мовами стисло представлені основні результати дослідження та наведений список опублікованих праць здобувача за темою дисертаційної роботи та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів кваліфікаційної праці.

У *вступі* на 9 сторінках доведена актуальність теми дисертації, зв'язок роботи з науковими тематиками, поставлені мета і завдання дослідження, висвітлені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, показано впровадження їх у закладах практичної охорони здоров'я, приведений особистий внесок здобувача, зазначена апробація результатів дисертації та

відображення їх у наукових публікаціях. Представлена у вступі інформація дозволяє в повній мірі скласти уявлення про дане дослідження.

Зауважень до розділу немає

Розділ 1. Роль цитокінів та імунозапальних механізмів у патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту та сучасні підходи до його лікування (огляд літератури), складається з 7 підрозділів, викладений на 20 сторінках.

Автор акцентує свою увагу на поширеності хронічного генералізованого пародонтиту та його медико-соціальному значенні, враховуючи медико-соціальні та економічні наслідки. Описує сучасні концепції щодо етіології та патогенезу хронічного пародонтиту та фактори, що впливають на розвиток запалення пародонта включаючи заємозв'язок хронічного генералізованого пародонтиту та соматичної патології. Лаконічно представлені сучасні підходи до комплексного лікування даного захворювання та розглянуті цитокінові модулятори як перспективний напрям патогенетичної терапії хронічного генералізованого пародонтиту. Імунологічна відповідь хазяїна на ці інфекції, яка включає як вроджений, так і адаптивний імунітет, призводить до секреції запальних речовин, таких як цитокіни, хемокіни та матриксні металопротеїнази. Ця реакція зумовлює деградацію тканин пародонта, зокрема сполучної тканини та альвеолярної кістки.

Описаний механізм впливу препарату Анакінра – рекомбінантного гомологу антагоніста рецептора ІЛ-1 α та ІЛ-1 β , що вперше був схвалений у США та Європі в 2001 році для лікування ревматоїдного артрити. Доведено, що він ефективний при різних запальних захворюваннях. Анакінра є першою схваленою терапією, орієнтованою на ІЛ-1 β . Це глікозильований людський рекомбінантний ІЛ-1 α , який зв'язується з ІЛ-1 β та конкурентно запобігає зв'язуванню як ІЛ-1 α , так і ІЛ-1 β з рецептором ІЛ-1 α . Дослідження *in vitro* на хрящовій тканині показали, що ІЛ-1 α сприяв зменшенню руйнування, спричиненого синовіальними фібробластами. Дослідження *in vitro* на зрізах кісток показали, що ІЛ-1 α зменшує резорбцію кістки та пригнічує утворення остеокластоподібних клітин при

культивуванні у присутності ІЛ-1 β . Дослідження на тваринах показали, що ІЛ-1 α зменшив руйнування хряща та ерозію кістки. Залежно від типу попередника, ІЛ-1 β як активатор остеокластів впливає на їхню активність і тривалість життя. Згідно з результатами клінічного дослідження, ІЛ-1 α уповільнює рентгенологічне прогресування ревматоїдного артрити, імовірно, внаслідок інгібування впливу ІЛ-1 α на активність остеокластів. У доступних джерелах не виявлено даних щодо його застосування при запальних захворюваннях ротової порожнини.

Наявні висновки у кінці кожного підрозділу, що логічно пов'язують методологію комплексного підходу до патології, що вивчається.

По закінченню написання розділу зроблений узагальнюючий висновок, який доводить, що наукові дослідження мають бути спрямовані на проведення довготривалих клінічних спостережень, стандартизацію критеріїв оцінки успішності та розробку чітких алгоритмів вибору оптимальної стратегії в умовах сучасних соціальних потрясінь, зокрема воєнного стану, хронічного стресу, депресію імунної системи та підвищення ризику хронізації запальних процесів.

Зауважень до розділу немає.

У другому розділі «*Матеріали та методи дослідження*» (складається з чотирьох підрозділів, в яких повністю описується методологія експериментального і клінічного дослідження. Наведена характеристика об'єктів дослідження та проведений опис методологічних підходів, які застосовувались в процесі написання роботи.

В даному розділі дисертант демонструє концептуальну схему дослідження, яка включала технологічні та експериментально-фармакологічні дослідження проведені на 146 білих щурах-самках лінії Вістар віком 3 місяці масою 180–210 г. Клініко-лабораторні дослідження ефективності застосування трансінгівального електрофорезу рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) в комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту здійснені у 117 стоматологічних пацієнтів віком від 25 до 65 років.

Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах проведено відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986; зі змінами, 2010), Директиви Європейського Парламенту та Ради 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року щодо захисту тварин, які використовуються в наукових цілях, а також чинних національних нормативних документів щодо гуманного поводження з лабораторними тваринами. Проведення експериментальних досліджень схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 2 від 15.03.2023 року, протокол № 8 від 20.05.2026 року). Доклінічне оцінювання безпечності стоматологічного гелю з анакінрою проведено відповідно до вимог Державного експертного центру МОЗ України та чинних рекомендацій щодо доклінічного вивчення лікарських засобів.

Застосування наведених клінічних індексів для оцінки клінічного статусу тканин пародонту дало змогу комплексно оцінити стан тканин, ступінь активності запального процесу, рівень гігієни порожнини рота, функціональний стан опорного апарату зубів та вираженість резорбції альвеолярної кістки. Поєднання клінічних і рентгенологічних показників забезпечувало об'єктивне оцінювання ефективності проведеного лікування. Обстеження пацієнтів проведено на початку лікування, на 30 та 90 добу після завершення комплексної терапії. Для оцінки локальної запальної відповіді визначали концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 у ясенній рідині. Системні молекулярно-біохімічні зміни оцінювали за відповідними показниками плазми крові.

Позитивним вважаю застосування при проведенні експериментальних і клінічних досліджень міжнародних протоколів з діагностики та лікування з використанням належних статистичних методів обробки результатів.

Зауваження до роділу немає.

Розділ 3 Розробка, оптимізація складу та експериментальна оцінка безпечності стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом іл-1 β

написаний на 10 сторінках є провідним у розділі експериментальних досліджень і стосується оптимізації складу стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою), фармацевтичної характеристики оптимізованого стоматологічного гелю та експериментальних досліджень з вивченням його безпечності.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 4 Вплив стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом іл-1 β (анакінрою) на експериментально індуковане запально-деструктивне ураження тканин пародонта у щурів складається із 3 підрозділів і містить дані про обґрунтування експериментальної моделі запально-деструктивного ураження тканин пародонта у щурів, впливу стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) на прояви експериментального запально-деструктивного ураження пародонта, маркери запалення та показники ендогенної цитопротекції та впливу стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) на показники нітрозативного стресу, системи оксиду азоту та антиоксидантної системи в сироватці крові експериментальних щурів.

Застосована модель забезпечувала відтворення основних патогенетичних механізмів хронічного запально-деструктивного ураження тканин пародонта, які характеризувалися активацією прозапальної цитокінової відповіді, розвитком оксидативного та нітрозативного стресу, пригніченням антиоксидантного захисту та компенсаторною активацією системи ендогенної цитопротекції. Отримані результати підтвердили придатність моделі для подальшої доклінічної оцінки терапевтичної ефективності стоматологічного гелю з анакінрою.

В даному розділі наведено 4 таблиці з показниками достовірності відмінності й між групами, що досліджувалися. Опрацьовані дані свідчать, що стоматологічний гель з анакінрою має виражені антиоксидантні властивості, які можуть бути одним із механізмів його пародонтопротекторної дії.

Наведено публікації які стосуються даного розділу. Наприкінці розділу наведено аргументоване резюме, в якому систематизуються приведені в розділі дані та робиться перехід до наступного розділу.

Зауважень до розділу немає.

У розділі 5, який присвячений *клініко-рентгенологічному обґрунтуванню ефективності застосування рецепторного антагоніста іл-1 β у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту*, який викладено на 27 сторінках друкованого тексту наведено дані клінічних спостережень за пацієнтами які входили до відповідних груп.

Дослідження проведено за участю 87 осіб із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості. Усі пацієнти відповідали критеріям залучення за віком, ступенем тяжкості, відсутністю системних захворювань. На початку дослідження встановлено вихідні значення основних пародонтальних індексів: глибини пародонтальних кишень (ГПК), індексу кровоточивості ясен (ІК), індексу гігієни (ГІ), індексів ППР та ІРЗ. Отримані показники вказують на клінічну однорідність вибірки за основними параметрами та більшістю показників ступеня ураження пародонта.

Методом порівняльного аналізу трьох лікувальних підходів встановлено, що включення анакінри до комплексної терапії забезпечує найбільш виражене зменшення глибини пародонтальних кишень, кровоточивості ясен, запалення, патологічної рухомості зубів і покращення гігієнічного стану порожнини рота. Застосування гелю холіну саліцилату та цеталконію хлориду також супроводжувалося позитивною клінічною динамікою, однак отриманий ефект був менш вираженим порівняно з анакінрою.

На підставі кількісного аналізу даних конусно-променевої комп'ютерної томографії уточнено особливості короткострокової динаміки структурного стану альвеолярної кістки після лікування.

Зауваження до розділу: при написанні підрозділу «Порівняльний аналіз динаміки рентгенологічних показників у досліджуваних групах» хотілося б

отримати порівняння рентгенограми пацієнтів дослідних груп для констатації факту стабілізації патологічного процесу у кістковій тканині, особливо у пацієнтів II групи, де Ви відмічаєте виражену тенденцію до стабілізації кількісних показників кісткової тканини альвеолярного відростка.

Розділ 6. Молекулярно-біохімічне обґрунтування ефективності лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом із застосуванням рецепторного антагоніста іл-1 β викладений на 19 сторінках, являється одним із ключових розділів дисертаційної роботи. Слід відзначити високий рівень дисертанта щодо аналізу одержаного фактичного матеріалу, його представлення, особливо тієї інформації, що стосується цитокінового профілю ясенної рідини у пацієнтів із генералізованим пародонтитом. Зіставність досліджуваних груп за рівнем ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 до початку лікування (усі $p > 0,05$), що свідчить про їх клінічну однорідність та дає змогу коректно оцінювати ефективність різних схем лікування.

Проведений кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена дав змогу встановити достовірні взаємозв'язки між параметрами цитокінового профілю ясенної рідини та основними клініко-пародонтологічними показниками стану тканин пародонта.

У результаті аналізу встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 та клінічними показниками тяжкості ураження тканин пародонта. Підвищення концентрації прозапальних цитокінів супроводжувалося збільшенням глибини пародонтальних кишень, вираженості кровоточивості ясен, інтенсивності запального процесу та погіршенням гігієнічного стану порожнини рота. Особливо сильний взаємозв'язок встановлено між рівнем ІЛ-1 β та індексом ПМА ($r = +0,78$; $p < 0,001$), що підтвердило провідну роль цього цитокіну у підтриманні хронічного запального процесу в тканинах пародонта. Генералізований пародонтит супроводжується вираженою деградацією позаклітинного матриксу та порушенням функціонального стану системи оксиду азоту. Таким чином, науково

обґрунтовано комплексний механізм терапевтичної дії анакінри при генералізованому пародонтиті, який включає корекцію локального цитокінового дисбалансу, нормалізацію системи оксиду азоту, зменшення оксидативного й нітрозативного стресу, відновлення антиоксидантного захисту та пригнічення деградації позаклітинного матриксу.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 7 Аналіз та обговорення результатів дослідження

Представлено послідовність роботи автора на всіх етапах виконання дисертаційної роботи та співставлення з результатами інших авторів, які наведені у використаних джерелах наукової літератури. Сучасна концепція патогенезу пародонтиту розглядає захворювання як хронічний імунзапальний процес, у якому ключове значення має дисрегуляція цитокінової мережі. Особливу роль серед медіаторів запалення відіграє інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), який визначають як один із головних регуляторів локальної та системної запальної відповіді. Дуже цікаво і обґрунтовано прописано патогенез виникнення пародонтиту. Результати отримані при написанні даної дисертаційної роботи, узагальнення результатів сучасних наукових досліджень свідчать, Такі результати відповідають сучасним уявленням про роль цитокінів у патогенезі пародонтиту: ІЛ-1 β та ІЛ-6 підтримують запалення, тканинну деструкцію і кісткову резорбцію, а ІЛ-10 виконує компенсаторну протизапальну функцію. Пригнічення цих прозапальних шляхів визначають нині як перспективний терапевтичний напрям [115, 177].

Таким чином, наші дані підтвердили, що дія антагоніста ІЛ-1 β не обмежується локальним клінічним ефектом, а реалізується через вплив на ключові механізми запалення, оксидативного ушкодження та тканинного ремоделювання.

Узагальнюючи, можна стверджувати, що отримані результати формують послідовну патогенетичну модель: накопичення біоплівки спричиняє тривале низькоінтенсивне запалення, підсилює продукцію ІЛ-1 β та ІЛ-6, підтримує дисбіоз, призводить до збільшення ГПК і клінічний рівень прикріплення (КРП),

формування горизонтальної та вертикальної резорбції, а без достатнього лікування – переходу до генералізованих і тяжчих форм. У цьому ланцюгу блокада ІЛ-1 β виявилася найбільш ефективною, оскільки одночасно впливала на клінічні, мікробіологічні, рентгенологічні та молекулярно-біохімічні показники. Саме тому результати дослідження можна розглядати як клініко-патогенетичне обґрунтування доцільності патогенетично орієнтованої терапії хронічного генералізованого пародонтиту.

Отримані дані також узгоджуються з сучасними уявленнями про взаємозв'язок між оксидативним стресом і металопротеїнажною активністю. Активні форми кисню можуть посилювати активацію ММП, а металопротеїнажна деградація матриксу, у свою чергу, підтримує запальне мікрооточення. Таким чином формується патологічне коло: бактеріальна біоплівка й цитокіни активують нейтрофіли та макрофаги; ті продукують активні форми кисню і ОА; формується оксидативно-нітрозативний стрес; активуються ММП; посилюється руйнування сполучної тканини; продукти тканинної деструкції додатково підтримують запалення. Розірвання цього кола завдяки ІЛ-1 β -рецепторній блокаді може бути одним із ключових пояснень переваги основної групи.

Зауваження: Достатньо широко наведено опис експериментальних моделей виникнення пародонтиту без посилання на літературні джерела.

Висновки відповідають поставленим у роботі задачам і містять узагальнюючі результати проведеної роботи. Сформульовані чітко, відповідно до отриманих результатів, ґрунтовні, відповідають поставленим завданням дослідження, що поглиблюють наші знання щодо підвищення ефективності лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом шляхом патогенетично обґрунтованого місцевого застосування анакінри – антагоніста інтерлейкіну-1 β .

Здобувач також надає **практичні рекомендації** за результатами проведених досліджень в кількості 4, які мають практичну спрямованість.

У додатках наведені акти впровадження результатів дисертаційного дослідження у наукову та лікувальну роботу і навчальний процес (Додаток А); наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації та які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та наукові форуми, на яких були апробовані результати дисертації (Додаток Б,В);

Патент на винахід (Додаток Г);

Таблиці і рисунки до розділу ІІІ, що обумовлюють якісні характеристики створення гелю (Додаток Д).

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.

Суттєвих зауважень щодо оформлення та змісту дисертації немає. Дисертаційна робота написана грамотною літературною мовою, достатньо повно і якісно ілюстрована. Текст роботи послідовний та логічний, легко сприймається.

У тексті дисертації, наукових публікаціях *Дмитрієвої Оксани Олександрівни* не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів. Текст дисертації є оригінальним. За результатами перевірки на плагіат рівень підсумкової оригінальності рукопису дисертації становить КП1 - 5,84%, КП2 - 0,94%, КЦ -0,45%, індикатор контенту штучного інтелекту - 0%. Наявні окремі співпадіння зафіксовані з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальновживаними фразами.

Під час розгляду представленої дисертації не виникло принципових, або суттєвих зауважень щодо її оформлення та змісту, а приведені незначні зауваження не є принциповими, а скоріше носять технічний характер.

Під час опрацювання представленої роботи до дисертанта виникли наступні **запитання:**

1. Чи мали Ви негативні побічні реакції у щурів при проведенні експерименту з використанням селективного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1 β) ?

2. Чи може, на Вашу думку, показник інтерлейкін ІЛ-1 β бути маркером для встановлення частоти повторних оглядів у пацієнтів, хворих на пародонтит? Яка приблизна вартість даного імунологічного дослідження і при яких референтних значеннях є прямі показання до включення гелю на основі анакінри в лікувальний комплекс?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота *Дмитрієвої Оксани Олександрівни «Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (клініко-експериментальне дослідження)»* представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Стоматологія», є самостійною завершеною науковою працею, в якій представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної стоматології, патогенетичного обґрунтування доцільності та оцінки ефективності застосування рецепторного антагоніста ІЛ-1 β у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості на підставі експериментальних та клінічних досліджень. Розроблена нова лікарська форма – стоматологічний гель з анакінрою (рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β), що призначений для місцевої терапії запальних захворювань пародонта. Гель розроблено на підставі результатів фармацевтико-технологічних досліджень, а його склад оптимізовано із застосуванням математичного моделювання.

Виконано комплекс доклінічних фармако-токсикологічних досліджень, під час яких підтверджено безпечність розробленого стоматологічного гелю. Встановлено відсутність гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії, що обґрунтувало можливість подальшого експериментального вивчення його терапевтичної ефективності.

За результатами експериментального дослідження оцінено вплив анакінри на перебіг запального процесу, стан антиоксидантної системи, систему оксиду

азоту, молекулярні механізми запалення та ендогенної цитопротекції. Встановлено, що місцеве застосування стоматологічного гелю з анакінрою забезпечує виражений протизапальний, антиоксидантний і цитопротекторний ефекти. Отримані результати стали експериментальним обґрунтуванням подальшого клінічного застосування анакінри у пацієнтів із генералізованим пародонтитом.

За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичному значенню дисертація *Дмитрієвої Оксани Олександрівни «Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (клініко-експериментальне дослідження)»*, яка виконана під науковим керівництвом **Чертова Сергія Олександровича**, кандидата медичних наук, доцента та **Беленічева Ігоря Федоровича**, доктора біологічних наук, професора відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент,

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри пропедевтики терапевтичної

стоматології Полтавського державного

медичного університету МОЗ України



Ірина ТКАЧЕНКО

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 11:07:16 19.10.2026

Назва файлу з підписом: відгук опонента на дисертацію Дмитрієвої.pdf
Розмір файлу з підписом: 9.2 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: відгук опонента на дисертацію Дмитрієвої.pdf
Розмір файлу без підпису: 9.1 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Ткаченко Ірина Михайлівна

П.І.Б.: Ткаченко Ірина Михайлівна

Країна: Україна

РНОКПП: 2690618447

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 11:07:08 19.10.2026

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 514B5C86A1E5DA11040000001354180083FB5E05

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.09.28 13:00