



6895366994085729

Рецензія

к. мед. н., доцента кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої
стоматології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
Кокарь Оксани Олександрівни

на дисертаційну роботу
Дмитрієвої Оксани Олександрівни
«Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого
пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (клініко-
експериментальне дослідження)»
подану до захисту на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Хронічний генералізований пародонтит є широко розповсюдженим захворюванням у світі та в Україні, характеризується хронічним прогресуючим перебігом, руйнуванням тканин пародонту, втратою зубів у пацієнтів працездатного віку, що негативно впливає на якість життя та зумовлює високу медико-соціальну значущість цієї патології. Незважаючи на впровадження сучасних лікувальних підходів, результати терапії хронічного пародонтиту часто залишаються нестабільними, що свідчить про необхідність подальшого вдосконалення лікування.

Важливе місце у патогенезі генералізованого пародонтиту належить інтерлейкіну-1 β , який бере участь у підтриманні локального запалення, активації матриксних металопротеїназ, порушенні системи оксиду азоту, розвитку оксидативного та нітрозативного стресу і деструкції тканин пародонта. Тому дослідження можливостей рецепторного блокування ІЛ-1 β за допомогою анакінри є актуальним і патогенетично обґрунтованим напрямом удосконалення комплексного лікування генералізованого пародонтиту.

Особливої уваги заслуговує комплексний характер дисертаційної роботи, що поєднує фармацевтичну розробку стоматологічного гелю,



6895366994085729

доклінічне вивчення його безпечності, експериментальне дослідження терапевтичної дії та клінічне оцінювання місцевого застосування анакінри у пацієнтів. Це забезпечує послідовний перехід від обґрунтування лікарської форми та механізмів її дії до клінічної перевірки запропонованої лікувальної концепції.

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).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій.

Дисертаційна робота Дмитрієвой О.О. є завершеним самостійним дослідженням, виконана на високому методологічному рівні. Сформульовані у дисертації наукові положення та висновки є обґрунтованими та статистично достовірними. Дослідження виконано на достатньому матеріалі: експериментальна частина – 146 щурів; клінічна частина – проліковано 87 пацієнтів з ХГП. У процесі виконання роботи дисертанткою застосовано клінічні, лабораторні, біохімічні та статистичні методи дослідження, які є сучасними та науково - обґрунтованими, що забезпечує їх повну відповідність поставленим завданням. Отримані результати є достовірними, належним чином проаналізованими та інтерпретованими, що дозволило сформулювати обґрунтовані висновки і практичні рекомендації.



Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Під час проведення експериментальних та клінічних досліджень дисертанткою:

- на моделі експериментального запально-деструктивного ураження тканин пародонта встановлено комплексний механізм пародонтопротекторної дії гелю з анакінрою, який включає пригнічення ІЛ-1 β -залежного запалення, зменшення тканинної деструкції, оксидативного і нітрозативного стресу, відновлення антиоксидантного захисту та активацію механізмів ендогенної цитопротекції.

- розроблено стоматологічний гель з анакінрою та оптимізовано його склад, визначені фармацевтико-технологічні характеристики.

- розроблено новий патогенетично спрямований підхід до комплексного лікування генералізованого пародонтиту шляхом місцевого рецепторного блокування ІЛ-1 β .

- розширено уявлення про молекулярні механізми терапевтичної дії анакінри шляхом вивчення концентрації ММП-2, нітротирозину, ІЛ-1 β , ІЛ-10.

- вперше клінічно обґрунтовано місцеве застосування анакінри методом трансінгівального електрофорезу в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

- обґрунтовано перспективність використання ІЛ-1 β як лабораторного критерію оцінювання результату лікування.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів

За результатами дисертаційної роботи розроблено нову лікарську форму – гель стоматологічний з анакінрою (рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β), безпечність якого підтверджено доклінічними дослідженнями. Запропоновано спосіб місцевого застосування стандартної форми анакінри методом трансінгівального електрофорезу в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. Отримані результати можуть бути використані як підґрунтя для подальших клінічних досліджень, розроблення



6895366994085729

методичних рекомендацій та вдосконалення протоколів лікування захворювань пародонту.

Результати наукової роботи впроваджені у навчальний процес Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедр терапевтичної стоматології ФПО ДДМУ та ПДМУ; у лікувальний процес стоматологічних центрів: «Status Dental Studio», «КЛІНІКА ЧЕРТОВА», «ІМПЛАСТИКА», «Status dental&cosmetolog».

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались на науково-практичних конференціях (Україна). За результатами проведених досліджень опубліковано 13 наукових праць, з них: 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.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Під час рецензування дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

Загальна характеристика роботи, оцінка її змісту і результатів

Матеріали дисертаційної роботи викладені на 219 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 33 таблицями, 25 рисунками. Складаються з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 212 джерел: 182 – латиницею, 30 – кирилицею.



В **анотації** лаконічно висвітлено актуальність теми, мета та завдання роботи, об'єкт і предмет дослідження. Представлено стислий виклад основних результатів, а також дана характеристика їх наукової новизни та практичної цінності. Усі структурні елементи оформлено відповідно до встановлених вимог.

Вступ. У вступі чітко сформульовані мета та завдання роботи, основні положення наукової новизни отриманих результатів, зазначено особистий внесок дисертантки у виконанні дослідження, повноту викладення матеріалу в опублікованих статтях та тезах. Дисертантка аргументує актуальність обраної теми наукового дослідження, її значення для сучасної стоматології.

Розділ 1. «Роль цитокінів та імунзапальних механізмів у патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту та сучасні підходи до його лікування (огляд літератури)».

Розділ складається з 7 підрозділів, в яких послідовно та логічно представлені дані літератури про поширеність захворювання та його медико-соціальне значення (підрозділ 1.1), медико-соціальні та економічні наслідки пародонтиту(підрозділ 1.2), сучасні уявлення про етіологію та патогенез генералізованого пародонтиту (підрозділ 1.3), інформація про фактори, що впливають на розвиток запалення пародонта (підрозділ 1.4) та взаємозв'язок хронічного генералізованого пародонтиту та соматичної патології(підрозділ 1.5), сучасні підходи до лікування пародонтиту (підрозділ 1.6), наукові дані про цитокінові модулятори як перспективний напрям патогенетичної терапії хронічного генералізованого пародонтиту (підрозділ 1.7).

Дисертантом проведено ретельне вивчення літературних джерел, які пов'язані із поставленими завданнями у дисертаційному дослідженні.

Розділ 2. «Матеріали та методи дослідження» представлений 4-ма підрозділами.

Дослідження включало 2 етапи: експериментальний на щурах в умовах моделювання пародонтиту та клінічний на пацієнтах з генералізованим пародонтитом. Представлені матеріали дослідження щодо розробки та



створення стоматологічного гелю з анакінрою. Ефективність нового гелю оцінювали після проведення експериментальних досліджень, які виконані на 146 білих щурах-самках лінії Вістар віком 3 місяці масою 180-210 г, отриманих із розплідника Інституту фармакології та токсикології НАМН України. В підрозділі наведені умови утримування тварин, методології формування моделі експериментального хронічного періодонтиту у щурів, розподіл по групах. Біологічні та фармакологічні властивості нового стоматологічного гелю з анакінрою у щурів оцінювали за показниками стану пародонта, концентрації маркерів запалення (TNF- α , IL-1 β) та маркерів ендогенної цитопротекції (HIF-1 α , HSP70), антиоксидантої системи (GSH, GSSG, GPX-4, Cu/ZnSOD), оксидативного стресу – нітротирозину та нітроксидазної системи – iNOS, стабільних метаболітів NO.

При описі клінічного спостереження надаються критерії включення та виключення пацієнтів у дослідженні, клінічна, рентгенологічна, мікробіологічна, імуноферментна та молекулярно-біохімічна оцінка ефективності комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості при включенні анакінри.

Наведена методика статистичної обробки отриманих результатів дослідження.

Розділ 3. «Розробка, оптимізація складу та експериментальна оцінка безпечності стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом IL-1 β ».

У третьому розділі представлено результати розроблення й фармацевтико-технологічного обґрунтування стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом IL-1 β анакінрою. Для оптимізації лікарської форми авторка застосувала методологію поверхні відгуку та математичне планування експерименту Box-Behnken, що дозволило кількісно оцінити вплив Na-СМС, D-пантенолу і Tween 80 на властивості модельних композицій. Визначено, що основним чинником формування гелевої структури, в'язкості та мукоадгезивності є концентрація Na-СМС. За результатами оптимізації обрано склад, що містить 1,0 % анакінри, 3,0 % Na-



СМС, 5,0 % D-пантенолу, 1,5 % Tween 80, 0,02 % бензалконію хлориду та фосфатний буфер до 100 %. Показник функції бажаності становив 0,987. Оптимізована лікарська форма мала фізіологічне значення рН $6,55 \pm 0,03$, мукоадгезію 11,34 Н, межу плинності $353,4 \pm 4,2$ Па, псевдопластичний тип течії та виражені тиксотропні властивості. Відновлення структури через 180 секунд досягало 85,4 %. Доклінічними фармако-токсикологічними дослідженнями підтверджено відсутність гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії. Отже, у цьому розділі послідовно вирішено завдання створення технологічно придатної та безпечної лікарської форми, що дозволило перейти до експериментальної оцінки її специфічної терапевтичної дії.

Розділ 4. «Вплив стоматологічного гелю з рецепторним антагоністом ІЛ-1 β (анакінрою) на експериментально індуковане запально-деструктивне ураження тканин пародонта у щурів».

Четвертий розділ присвячено доклінічному дослідженню стоматологічного гелю з анакінрою на моделі експериментально індукованого запально-деструктивного ураження тканин пародонта у щурів. Авторкою підтверджено, що використана модель відтворює ключові патогенетичні складові захворювання: прозапальну цитокінову відповідь, деградацію позаклітинного матриксу, оксидативний і нітрозативний стрес, виснаження антиоксидантного захисту та компенсаторну активацію ендогенної цитопротекції. Після 30-добового місцевого застосування гелю встановлено зниження концентрації ФНП- α на 82,1 %, ІЛ-1 β на 71,4 %, ММП-2 на 65,0 %, нітротирозину на 55,2 %, іСОА на 37,8 % та NO x на 30,5 % порівняно з контрольною групою. Одночасно підвищувалися рівні ГІФ-1 α і БТШ-70, показники ферментативної та глутатіонової ланок антиоксидантного захисту. Сукупність цих результатів дозволила авторці обґрунтовано пов'язати пародонтопротекторну дію анакінри не лише з блокуванням ІЛ-1 β -залежного запалення, а й зі зменшенням тканинної деструкції, відновленням антиоксидантного балансу та активацією



механізмів цитопротекції. Експериментальні результати стали належним підґрунтям для подальшої клінічної перевірки запропонованої лікувальної концепції.

Розділ 5. «Клініко-рентгенологічне обґрунтування ефективності застосування рецепторного антагоніста ІЛ-1 β у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту».

У п'ятому розділі наведено результати проспективного клінічного дослідження ефективності комплексного лікування пацієнтів на хронічний генералізований пародонтит середнього ступеня тяжкості. Порівнювали базове лікування, базове лікування з місцевим застосуванням стандартної форми анакінри методом трансгінгівального електрофорезу та базове лікування із застосуванням гелю холіну саліцилату і цеталконію хлориду. Найбільш виражену позитивну динаміку встановлено у групі з використанням анакінри, що підтвержено зменшенням глибини пародонтальних кишень, покращенням індексів кровоточивості, гігієни, ПМА. Порівняльний аналіз підтвердив перевагу патогенетично спрямованого блокування ІЛ-1 β над базовим лікуванням і застосуванням препарату порівняння.

Обґрунтовано доцільність використання КПКТ для оцінки структурних змін альвеолярної кістки при хронічному генералізованому пародонтиті. Доведені дані КПКТ якісних показників стану альвеолярної кістки в динаміці у пацієнтів різних груп. Авторка коректно зазначає, що за відсутності статистично значущих міжгрупових рентгенологічних відмінностей ці результати слід розглядати як тенденцію до стабілізації, а не як доказ відновлення альвеолярної кістки.

Розділ 6. «Молекулярно-біохімічне обґрунтування ефективності лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β ».

Шостий розділ поглиблює клінічні результати шляхом аналізу



локальних і системних механізмів терапевтичної дії анакінри. Дослідження ясенної рідини показало, що на 90-ту добу концентрація ІЛ-1 β знизилася на 66,5 %, ІЛ-6 на 67,5 %, тоді як рівень протизапального ІЛ-10 підвищився на 99,2 %. Встановлені кореляційні зв'язки ІЛ-1 β з індексами ПМА та кровоточивості, а ІЛ-10 з глибиною пародонтальних кишень підтверджують клінічне значення нормалізації цитокінового профілю. За результатами ROC-аналізу концентрація ІЛ-1 β продемонструвала високу здатність розрізняти пацієнтів залежно від досягнення клінічного ефекту: AUC становила 0,91, чутливість 87,1 %, специфічність 82,4 %. Дослідження крові додатково засвідчило зниження ММП-2 на 79,9 %, іСОА на 58,1 % і нітротирозину на 72,5 %, підвищення еСОА у 3,1 раза та відновлення показників антиоксидантного захисту. Таким чином, у розділі переконливо показано, що клінічний ефект анакінри має молекулярно-біохімічне підґрунтя і реалізується через взаємопов'язану корекцію цитокінового дисбалансу, нітроксидергічної системи, антиоксидантного захисту та деградації позаклітинного матриксу.

Розділ 7. «Аналіз та обговорення результатів дослідження» присвячений обговоренню результатів дослідження – написаний лаконічно, послідовно та відповідає вимогам до оформлення дисертації.

Практичні рекомендації та висновки аргументовані, містять фактичний матеріал та відповідають меті й завданням дисертаційного дослідження. На підставі отриманих результатів запропоновано практичні рекомендації.

Зауваження щодо змісту дисертації та її оформлення

При ознайомленні з дисертаційною роботою принципових зауважень щодо змісту та оформленню роботи не виникло. Робота відповідає існуючим вимогам до оформлення, зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та орфографічні помилки, які не впливають на загальну позитивну оцінку та не зменшують її науково-практичної цінності.



6895366994085729

Для уточнення окремих положень в плані дискусії хотілося б отримати відповідь на наступні запитання:

1. Були у Вашому дослідженні пацієнти, яким був протипоказаний електрофорез?
2. Чи враховували Ви наявність супутньої загальносоматичної патології у пацієнтів?
3. Як Ви враховували вплив неякісних ортопедичних конструкцій на стан тканин пародонту?

Вказані дискусійні питання не впливають на цінність отриманих результатів та висновків, що дозволяє дати позитивну оцінку дисертаційному дослідженню.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Дмитрієвої Оксани Олександрівни «Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (клініко-експериментальне дослідження)» подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія», є завершеним науковим дослідженням, що містить нове рішення актуальної проблеми терапевтичної стоматології – підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтита середнього ступеню тяжкості шляхом патогенетичного обґрунтованого місцевого застосування анакінри.

За своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичною значимістю дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами), актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року (зі змінами), а



6895366994085729

здобувачка Дмитрієва Оксана Олександрівна заслуговує присудження їй ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія».

Рецензент

Доцент кафедри терапевтичної, ортопедичної
та дитячої стоматології ЗДМФУ, к.мед.н.

Оксана КОКАРЬ



6895366994085729



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки;
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено;
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Кокарь Оксана Олександрівна 2499112906;
Належність до Юридичної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 2499112906;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 107D4BC955130000C522290000000021E5E21F8;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП monobank | Universal Bank;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 11:30 20.10.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 11:30 20.10.2026;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)