

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Проректора з наукової роботи, професора закладу вищої освіти кафедри хірургічної стоматології, парадонтології та імплантології доктора медичних наук, професора Гудар'яна Олександра Олександровича на дисертаційну роботу Дмитрієвої Оксани Олександрівни, «Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста IL-1 β (клініко-експериментальне дослідження)», подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 17121 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету створену відповідно до рішення Вченої ради від 17 вересня 2026 року (протокол № 2) на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 «Стоматологія»

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Одним із актуальних науково-практичних завдань сучасної парадонтології є підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтиту, насамперед шляхом забезпечення стійкого контролю запального процесу та запобігання прогресуванню деструкції тканин пародонта. Незважаючи на вдосконалення методів нехірургічної та хірургічної парадонтологічної терапії, у частини пацієнтів зберігається або відновлюється запальна активність, що супроводжується подальшою втратою клінічного прикріплення та резорбцією альвеолярної кісткової тканини. Однією з причин недостатньої стабільності результатів лікування є порушення регуляції імунзапальної відповіді, які можуть зберігатися навіть після зменшення мікробного навантаження. Це визначає необхідність пошуку додаткових патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів, спрямованих на регуляцію молекулярних механізмів запалення та тканинної деструкції.

Одним із ключових медіаторів запально-деструктивного процесу при пародонтиті є інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), який бере участь в активації прозапальних сигнальних шляхів, стимуляції продукції матриксних металопротеїназ та посиленні остеокластогенезу. У зв'язку з цим фармакологічне блокування рецепторної сигналізації інтерлейкіну-1 розглядається як перспективний напрям додаткової

патогенетичної терапії. Особливий інтерес становить анакінра, рекомбінантний антагоніст рецептора інтерлейкіну-1, здатний пригнічувати біологічні ефекти ІЛ-1 α та ІЛ-1 β . Водночас можливості її місцевого застосування в пародонтології, оптимальні способи доставки до тканин пародонта, терапевтична ефективність і безпечність потребують експериментального та клінічного обґрунтування.

Саме необхідність вирішення зазначених питань визначає актуальність дисертаційного дослідження Дмитрієвої О.О., присвяченого фармацевтичному, експериментальному та клінічному обґрунтуванню застосування аґакінри в комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту.

Особливої уваги заслуговує спроба автора перейти від констатації підвищення рівня окремих прозапальних цитокінів до оцінювання можливості цілеспрямованого фармакологічного впливу на відповідні патогенетичні механізми.

Таким чином, обраний напрям дослідження є актуальним як із фундаментальних позицій вивчення імунозапальних механізмів деструкції тканин пародонта, так і з погляду пошуку додаткових способів підвищення ефективності комплексного лікування цього захворювання.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами та темами

Дисертаційна робота виконана в Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті МОЗ України із залученням клінічної бази Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» та центру дентальної імплантації «Клініка Чертова».

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 на тему: «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).

За своїм змістом дослідження відповідає науковим напрямам, пов'язаним із вивченням патогенезу запально-деструктивних захворювань тканин пародонта, розробленням нових лікарських форм і вдосконаленням комплексних методів стоматологічного лікування.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи Дмитрієвої О.О. визначається комплексним фармацевтичним, експериментальним і клінічним обґрунтуванням застосування рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1, анакінри, у лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту, а також встановленням особливостей змін клініко-пародонтологічних і молекулярно-біохімічних показників на тлі запропонованої терапії.

Важливим результатом дослідження є розроблення стоматологічного гелю з анакінрою та оптимізація його складу із застосуванням математичного планування експерименту за методом Вох–Behnken. Визначено основні фармацевтико-технологічні характеристики лікарської форми, зокрема реологічні, тиксотропні та мукоадгезивні властивості, показники рН і стабільності. Такий підхід дозволив обґрунтувати склад експериментальної лікарської форми з урахуванням вимог до місцевого застосування на слизовій оболонці порожнини рота.

Експериментальна складова дослідження доповнює наукові дані щодо фармакологічних ефектів місцевого застосування анакінри при запально-деструктивних ураженнях тканин пародонта. За результатами доклінічного оцінювання встановлено відсутність гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії в межах використаних експериментальних моделей. На моделі експериментального пародонтиту застосування розробленого гелю супроводжувалося зниженням концентрацій фактора некрозу пухлин- α , ІЛ-1 β , матриксної металопротеїнази-2, нітротирозину та індукцибельної синтази оксиду азоту. Одночасно встановлено підвищення показників антиоксидантного захисту та білків,

пов'язаних із механізмами клітинної адаптації, зокрема гіпоксія-індукованого фактора-1 α і білка теплового шоку 70. Отримані результати розширюють уявлення про протизапальні, антиоксидантні, антинітрозативні та цитопротекторні ефекти досліджуваного препарату в умовах експериментального пародонтиту.

Окреме наукове значення мають результати клінічного обґрунтування включення інтраорального двощелепного трансгінгівального електрофорезу анакінри до комплексного лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості. Встановлено, що застосування цього способу супроводжувалося більш вираженим покращенням клініко-пародонтологічних показників порівняно з базовою терапією та лікуванням із використанням гелю, що містить холіну саліцилат і цеталконію хлорид. Позитивна динаміка проявлялася зменшенням глибини пародонтальних кишень, кровоточивості ясен та вираженості запалення протягом 90-денного періоду спостереження.

Дістали подальшого розвитку наукові уявлення про зміни цитокінової регуляції, системи оксиду азоту, антиоксидантного захисту та метаболізму позаклітинного матриксу при комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту із застосуванням анакінри. Встановлено, що клінічне покращення супроводжувалося зниженням концентрацій прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6, підвищенням рівня протизапального ІЛ-10, зменшенням показників нітрозативного стресу та матриксної металопротеїнази-2. Виявлені взаємозв'язки між цитокіновими і клініко-пародонтологічними показниками підтверджують доцільність їх комплексного оцінювання для характеристики відповіді на лікування.

Науково-практичний інтерес становить визначення діагностичної інформативності концентрації ІЛ-1 β у ясенній рідині для оцінювання результатів терапії. За даними ROC-аналізу площа під кривою становила 0,91, що свідчить про високу дискримінаційну здатність досліджуваного показника в межах сформованої клінічної вибірки. Отриманий результат створює передумови для подальшого вивчення ІЛ-1 β як додаткового лабораторного критерію оцінювання ефективності лікування генералізованого пародонтиту.

Важливим є також проведення рентгенологічного оцінювання стану альвеолярного відростка за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії. Незважаючи на встановлену тенденцію до стабілізації структурних показників, статистично значущих міжгрупових відмінностей не виявлено. Цей результат обмежує можливість висновків щодо переваг запропонованої терапії у відновленні кісткової тканини, але не суперечить установленим клінічним і молекулярно-біохімічним змінам у межах досліджуваного періоду.

Таким чином, наукова новизна дисертаційного дослідження полягає в поєднанні розроблення експериментальної лікарської форми з анакінрою, вивчення її фармакологічної активності та клінічного оцінювання окремого способу місцевого введення цього препарату. Одержані результати доповнюють наукові уявлення про можливість фармакологічної модуляції ІЛ-1-залежних механізмів запалення при генералізованому пародонтиті та обґрунтовують перспективність подальшого дослідження цього терапевтичного напрямку.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів

Теоретичне значення дисертаційного дослідження полягає в поглибленні уявлень про роль ІЛ-1-залежних механізмів у розвитку та підтриманні хронічного запального процесу в тканинах пародонта.

Авторкою продемонстровано, що фармакологічний вплив на рецепторну ланку системи інтерлейкіну-1 супроводжується змінами не лише окремих прозапальних цитокінів, але й показників оксидативного стресу, метаболізму оксиду азоту, антиоксидантного захисту та ремоделювання сполуної тканини.

Практичне значення роботи полягає в експериментальному обґрунтуванні нової стоматологічної лікарської форми та клінічному вивченні додаткового способу введення анакінри методом інтраорального двощелепного трансгінгівального електрофорезу при комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

За матеріалами дослідження одержано патент України на винахід № 129420 «Стоматологічний гель» від 16.04.2025.

Важливим практично орієнтованим результатом є встановлення можливості використання концентрації ІЛ-1 β у ясенній рідині як додаткового лабораторного показника оцінювання відповіді на лікування.

За результатами ROC-аналізу площа під кривою для ІЛ-1 β становила 0,91, чутливість 87,1 %, специфічність 82,4 %. Ці показники свідчать про високу дискримінаційну здатність маркера в досліджуваній вибірці щодо оцінювання результатів лікування. Разом із тим можливість його рутинного клінічного застосування потребує незалежної валідації, стандартизації умов забору ясенної рідини та перевірки відтворюваності запропонованих порогових значень.

Практичне значення також мають результати дослідження стану системи оксиду азоту, матриксної металопротеїнази-2 та показників антиоксидантного захисту, які можуть стати основою для подальшого розроблення лабораторних підходів до оцінювання активності запально-деструктивних процесів.

За представленими матеріалами, результати дослідження впроваджено в освітній процес закладів вищої медичної освіти та практичну діяльність стоматологічних закладів.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій

Обґрунтованість наукових положень і висновків дисертаційної роботи Дмитрієвої О.О. забезпечується комплексним характером дослідження, достатньо широким спектром використаних методів та послідовним поєднанням фармацевтико-технологічного, експериментально-фармакологічного і клініко-лабораторного етапів.

Фармацевтико-технологічна частина дослідження передбачала розроблення та оптимізацію складу стоматологічного гелю з анакінрою методом математичного планування експерименту Вох–Behnken із визначенням його основних фізико-хімічних і технологічних характеристик. Експериментальні дослідження проведено на 146 білих щурах-самках лінії Вістар, із яких 66 використано для доклінічного оцінювання безпечності лікарської форми, а 80 для дослідження її фармакологічної активності на моделі запально-деструктивного ураження тканин пародонта.

Наявність інтактно́ї, контрольно́ї, основно́ї та порівняльно́ї груп дозволила оцінити спрямованість і вираженість встановлених біохімічних змін.

Клініко-лабораторне дослідження охоплювало 117 осіб, серед яких 87 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості та 30 практично здорових осіб із клінічно інтактним пародонтом, показники яких використовували як референтні. Пацієнтів із пародонтитом розподілено на три групи: I група (n = 34) отримувала базове комплексне лікування, II група (n = 31) додатково отримувала анакінру методом інтраорального трансгінгівального електрофорезу, III група (n = 22) отримувала базове лікування з місцевим застосуванням гелю, що містив холіну саліцилат і цеталконію хлорид. Визначені критерії включення та виключення, а також зіставність груп за віком сприяли забезпеченню порівнянності результатів клінічного дослідження.

Обґрунтованість клінічних висновків підтверджується використанням комплексу стандартизованих пародонтологічних показників, зокрема глибини пародонтальних кишень, індексів кровоточивості, гігієни порожнини рота, запалення ясен, рухомості зубів та пародонтального індексу Рамфйорда. Клінічні дослідження доповнено конусно-променевою комп'ютерною томографією, мікробіологічним аналізом вмісту пародонтальних кишень і визначенням цитокінового профілю ясенної рідини. Повторні обстеження до лікування, через 30 та 90 днів після його завершення дозволили оцінити динаміку клінічних і лабораторних показників протягом визначеного періоду спостереження.

Важливим компонентом дослідження є визначення концентрацій ІЛ- β , ІЛ-6 та ІЛ-10 у ясенній рідині всіх 87 пацієнтів із пародонтитом, а також дослідження показників оксидативного й нітрозативного стресу, системи оксиду азоту, антиоксидантного захисту та тканинної деструкції у крові 65 пацієнтів I та II груп. Поєднання клінічних і молекулярно-біохімічних методів дозволило оцінити не лише зміни клінічного стану тканин пародонта, але й пов'язані з лікуванням зміни окремих патогенетичних механізмів захворювання.

Статистичну обробку результатів проведено із застосуванням параметричних і непараметричних критеріїв залежно від характеру розподілу даних. Для оцінювання

міжгрупових відмінностей та динаміки показників використано дисперсійний аналіз, зокрема аналіз повторних вимірювань, із корекцією множинних порівнянь методом Holm. Кореляційний аналіз дозволив встановити взаємозв'язки між клінічними та лабораторними показниками, а ROC-аналіз використано для оцінювання дискримінаційної здатності окремих біомаркерів. Застосовані статистичні методи забезпечили кількісне обґрунтування основних результатів дослідження.

Отже, використаний комплекс методів, наявність контрольних і порівняльних груп, динамічне клінічне спостереження та статистична обробка отриманих даних створюють належне методичне підґрунтя для сформульованих наукових положень і висновків. Водночас їх інтерпретація має враховувати обсяг окремих досліджуваних груп, відмінності між експериментальним і клінічним способами застосування анакінри та тривалість клінічного спостереження. У межах проведеного дослідження отримані результати є науково обґрунтованими та становлять основу для подальшого вивчення ефективності запропонованого терапевтичного підходу.

Повнота викладення результатів дисертації в опублікованих працях і структура та обсяг дисертації

За матеріалами дисертаційного дослідження Дмитрієвої О.О. опубліковано 13 наукових праць, зокрема 4 статті у фахових наукових виданнях України, що індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science, 1 статтю в міжнародному науковому журналі першого квартиля (Q1), що індексується у Scopus, 1 статтю у фаховому науковому виданні України категорії Б, 6 тез доповідей на науково-практичних конференціях та одержано 1 патент України на винахід.

Тематика опублікованих наукових праць відповідає основним напрямкам дисертаційного дослідження та відображає результати фармацевтико-технологічних, експериментально-фармакологічних і клініко-лабораторних досліджень. Содержання патенту України на винахід № 129420 «Стоматологічний гель» від 16.04.2025 підтверджує оформлення результатів розроблення нової стоматологічної лікарської форми як об'єкта інтелектуальної власності.

Дисертаційна робота викладена на 219 сторінках комп'ютерного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 33 таблицями та 25 рисунками. Список використаних джерел містить 212 найменувань, із яких 182 наведено латиницею та 30 кирилицею.

Структура дисертації відповідає логіці проведеного дослідження та забезпечує послідовне представлення його теоретичного обґрунтування, методичних підходів, експериментальних і клінічних результатів та їх наукового узагальнення.

Дотримання принципів академічної доброчесності та біоетичних вимог

У дисертаційній роботі Дмитрієвої О.О. дотримано принципів академічної доброчесності. Дисертація пройшла експертну перевірку на наявність академічного плагіату та ознак використання штучного інтелекту для генерування наукового тексту. За результатами проведеної перевірки порушень академічної доброчесності не встановлено.

У роботі наведено належні посилання на використані літературні джерела, зазначено особистий внесок здобувачки в проведення досліджень та представлено результати власних експериментальних і клінічних досліджень.

Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах проводили з дотриманням нормативних вимог щодо гуманного поводження з тваринами. Клінічні дослідження здійснювали за добровільною письмовою інформованою згодою пацієнтів. Проведення досліджень було схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протоколи № 2 від 15.03.2023 та № 8 від 20.05.2026).

Підстав для зауважень щодо дотримання принципів академічної доброчесності та біоетичних вимог за представленими матеріалами не встановлено.

Оцінка змісту дисертаційної роботи та характеристика її розділів

Дисертаційна робота Дмитрієвої О.О. має послідовну структуру, яка відповідає логіці проведеного клініко-експериментального дослідження. Матеріал представлено від теоретичного обґрунтування патогенетичної ролі інтерлейкіну-1 β у розвитку генералізованого пародонтиту до фармацевтичного розроблення лікарської форми, експериментального дослідження її фармакологічної активності та клінічного оцінювання результатів застосування анакінри у складі комплексного лікування.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертації, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, наведено характеристику використаних методів, сформульовано положення наукової новизни та практичного значення одержаних результатів. Представлено відомості про особистий внесок здобувачки, апробацію результатів і публікації за темою дисертації. Поставлені завдання відповідають загальній меті дослідження та охоплюють основні етапи фармацевтичного, експериментального й клінічного обґрунтування застосування анакінри при генералізованому пародонтиті.

Перший розділ «Роль цитокінів та імунозапальних механізмів у патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту та сучасні підходи до його лікування» присвячено аналізу наукової літератури щодо поширеності захворювання, його медико-соціальних наслідків, сучасних уявлень про етіологію та патогенез, а також можливостей комплексного лікування. Особливу увагу приділено ролі імунозапальної відповіді, цитокінової регуляції та взаємозв'язку між запаленням і деструкцією тканин пародонта.

Важливим є розгляд перспектив фармакологічної модуляції цитокінових механізмів як додаткового напрямку патогенетичного лікування. Аналіз літературних джерел дозволяє обґрунтувати доцільність дослідження рецепторної блокади інтерлейкіну-1 та визначити коло питань, які потребують подальшої експериментальної і клінічної перевірки. Розділ створює необхідну теоретичну основу для проведення власного дослідження.

У другому розділі «Матеріал та методи дослідження» представлено характеристику експериментального і клінічного матеріалу, описано методи

розроблення стоматологічного гелю, моделювання запально-деструктивного ураження тканин пародонта, доклінічного оцінювання безпечності та фармакологічної активності препарату. Наведено протоколи лікування, критерії включення та виключення пацієнтів, методи клінічного, рентгенологічного, мікробіологічного, імуноферментного й біохімічного досліджень, а також принципи статистичної обробки отриманих даних.

Експериментальна частина виконана на 146 лабораторних тваринах, із яких 66 використано для оцінювання безпечності розробленого гелю та 80 для дослідження його фармакологічної активності. Клініко-лабораторне дослідження охоплювало 117 осіб, серед яких 87 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості та 30 практично здорових осіб із клінічно інтактним пародонтом.

Позитивної оцінки заслуговує використання контрольних і порівняльних груп, стандартизованих клінічних показників, сучасних лабораторних методів та динамічного спостереження за результатами лікування. Описані методи дозволяють оцінювати як клінічні прояви захворювання, так і зміни окремих молекулярно-біохімічних механізмів запального процесу.

Третій розділ «Обґрунтування вибору складу рецептури стоматологічного гелю з антагоністом IL-1 β для лікування хронічного пародонтиту та експериментальна оцінка його безпечності» присвячено фармацевтико-технологічному обґрунтуванню нової лікарської форми з анакінрою.

Для оптимізації складу гелю автором використано метод математичного планування експерименту Вох–Behnken, що дозволило оцінити вплив концентрацій допоміжних речовин на основні технологічні характеристики лікарської форми. Досліджено реологічні, тиксотропні та мукоадгезивні властивості, показники рН і стабільності. За результатами оптимізації обрано склад стоматологічного гелю з належними технологічними характеристиками для місцевого застосування у порожнині рота.

У цьому ж розділі наведено результати доклінічного оцінювання безпечності розробленої лікарської форми, зокрема дослідження гострої токсичності, місцевоподразнювальної та сенсibiliзуювальної дії.

Наукове значення розділу полягає в експериментальному обґрунтуванні складу лікарської форми та визначенні її основних властивостей, необхідних для подальшого фармакологічного дослідження. Отримані результати становлять самостійний фармацевтико-технологічний компонент дисертаційної роботи.

Четвертий розділ «Доклінічне вивчення гелю стоматологічного з рецепторним антагоністом IL-1 β в умовах експериментального хронічного пародонтиту» містить результати дослідження фармакологічної активності розробленого гелю на експериментальній моделі запально-деструктивного ураження тканин пародонта.

Основну увагу приділено вивченню змін молекулярних маркерів запалення, ендогенної цитопротекції, оксидативного й нітрозативного стресу та антиоксидантного захисту. Встановлено, що місцеве застосування гелю з анакінрою супроводжувалося зниженням концентрацій фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-1 β , матричної металопротеїнази-2 та нітротирозину. Одночасно спостерігалось підвищення показників антиоксидантного захисту, гіпоксія-індукованого фактора-1 α та білка теплового шоку 70.

Важливим є порівняння отриманих результатів із показниками контрольної групи та групи тварин, які отримували препарат порівняння. Це дозволило оцінити характер і вираженість біохімічних змін на тлі застосування розробленого гелю.

Результати розділу мають значення для розуміння можливих механізмів протизапальної, антиоксидантної та цитопротекторної дії анакінри в умовах експериментального ураження пародонта. Водночас встановлені зміни системних біохімічних показників потребують інтерпретації з урахуванням особливостей експериментальної моделі та місцевого способу введення препарату.

П'ятий розділ «Клінічна та рентгенологічна ефективність застосування рецепторного антагоніста IL-1 β у комплексному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту» є одним із центральних розділів дисертації, оскільки містить результати безпосереднього клінічного оцінювання запропонованого способу лікування.

Автором проведено порівняльний аналіз динаміки клініко-пародонтологічних показників у трьох групах пацієнтів, які отримували базове лікування, базове

лікування в поєднанні з трансінгівальним електрофорезом анакінри або комплексну терапію із застосуванням гелю холіну саліцилату та цеталконію хлориду.

Встановлено, що в усіх групах після лікування спостерігалось покращення клінічного стану тканин пародонта. Проте у пацієнтів, які додатково отримували анакінру методом трансінгівального електрофорезу, зареєстровано більш виражене зменшення глибини пародонтальних кишень, кровоточивості ясен та інтенсивності запалення. Через 90 діб у цій групі глибина пародонтальних кишень зменшилася на 48,8 %, папілярний індекс кровоточивості на 30,1 %, гігієнічний індекс на 53,5 %, а папілярно-маргінально-альвеолярний індекс на 57,4 % від вихідних значень.

Окрему частину розділу присвячено рентгенологічному оцінюванню структурного стану альвеолярної кісткової тканини за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії. Встановлено тенденцію до стабілізації окремих рентгенологічних показників, проте статистично значущих міжгрупових відмінностей не виявлено.

Наукова та практична цінність розділу полягає у визначенні порівняльної клінічної результативності досліджених терапевтичних підходів. Водночас відсутність статистично значущих рентгенологічних відмінностей не дозволяє робити висновки про доведені переваги застосування анакінри щодо відновлення альвеолярної кісткової тканини.

Шостий розділ «Мікробіологічне та молекулярно-біохімічне обґрунтування ефективності лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом» присвячено дослідженню змін мікробіологічних показників, цитокінового профілю ясенної рідини та молекулярно-біохімічних маркерів крові.

За результатами мікробіологічного дослідження встановлено, що в усіх групах після комплексного лікування спостерігалось зменшення кількісних показників основних пародонтопатогенних мікроорганізмів. Найбільш виражена редукція встановлена у пацієнтів, які отримували анакінру методом трансінгівального електрофорезу. Отримані результати характеризують зміни мікробного складу пародонтальних кишень на тлі комплексної терапії, однак самі по собі не доводять прямої антимікробної активності анакінри.

Важливе місце в розділі посідає дослідження цитокінового профілю ясенної рідини. Встановлено, що застосування анакінри супроводжувалося більш вираженим зниженням концентрацій прозапальних інтерлейкінів-1 β та -6 і підвищенням рівня протизапального інтерлейкіну-10. Виявлено кореляційні зв'язки між концентраціями цитокінів та клініко-пародонтологічними показниками. За результатами ROC-аналізу концентрація ІЛ-1 β характеризувалася високою дискримінаційною здатністю щодо оцінювання результатів лікування, площа під ROC-кривою становила 0,91.

Молекулярно-біохімічні дослідження крові продемонстрували зміни показників системи оксиду азоту, оксидативного й нітрозативного стресу, антиоксидантного захисту та метаболізму позаклітинного матриксу. Зокрема, у групі анакінри через 30 діб встановлено зменшення концентрації матриксної металопротеїнази-2 на 80,0 %, нітротирозину на 72,5 %, індукцибельної синтази оксиду азоту на 58,1 % та підвищення рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту у 3,1 раза.

Значення розділу полягає в комплексному аналізі взаємозв'язків між клінічними результатами лікування та змінами молекулярно-біохімічних показників. Представлені дані доповнюють експериментальні результати та створюють підґрунтя для подальшого вивчення патогенетичних механізмів терапевтичної дії анакінри при генералізованому пародонтиті.

У сьомому розділі «Аналіз та обговорення результатів дослідження» проведено узагальнення отриманих експериментальних і клінічних даних та їх зіставлення із сучасними науковими уявленнями про патогенез і лікування генералізованого пародонтиту.

Автором розглянуто особливості використаної експериментальної моделі, механізми формування запально-деструктивних змін тканин пародонта, значення цитокінової регуляції, оксидативного й нітрозативного стресу та клітинної адаптації. Проведено обговорення фармакологічних ефектів місцевого застосування анакінри та їх співвідношення з результатами клінічного дослідження.

Окрему увагу приділено взаємозв'язку між зменшенням клінічних проявів запалення, змінами мікробіологічного складу пародонтальних кишень, цитокінового профілю ясенної рідини та системних молекулярно-біохімічних показників.

Позитивної оцінки заслуговує прагнення автора розглядати результати лікування не лише з позицій клінічного покращення, але й у контексті можливих патогенетичних механізмів. Водночас при узагальненні цих результатів необхідно враховувати, що експериментальне застосування стоматологічного гелю та клінічне введення анакінри методом електрофорезу є різними терапевтичними підходами. Тому їх результати слід розглядати як взаємодоповнювальні, але не повністю еквівалентні за доказовим значенням.

Висновки дисертаційної роботи узагальнюють основні результати проведених фармацевтико-технологічних, експериментальних і клінічних досліджень. Вони відображають результати розроблення стоматологічного гелю, вивчення його фармакологічної активності, порівняльного оцінювання клінічних результатів комплексного лікування та дослідження молекулярно-біохімічних змін на тлі застосування анакінри. Загалом висновки відповідають основним напрямкам дослідження та характеризують результати вирішення поставленого наукового завдання.

Практичні рекомендації спрямовані на використання одержаних результатів для вдосконалення комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту середнього ступеня тяжкості та застосування лабораторних показників для оцінювання відповіді на терапію. Запропоновані положення становлять практичний інтерес, проте можливість широкого клінічного використання анакінри в пародонтології потребує подальшого підтвердження ефективності та безпечності у контрольованих дослідженнях.

Загалом зміст і послідовність розділів дисертації відповідає логіці поставленого наукового завдання. Робота характеризується поєднанням експериментальних і клінічних підходів, використанням широкого спектра методів дослідження та прагненням до патогенетичного обґрунтування запропонованого лікування. Найбільшу наукову цінність становлять результати, які характеризують взаємозв'язок між клінічним покращенням стану тканин пародонта та змінами цитокінової регуляції, системи оксиду азоту й антиоксидантного захисту.

Зауваження і побажання до дисертації щодо її змісту та оформлення.

У рукописі дисертації мають місце окремі редакційні та технічні огріхи, механічні помилки, що вкралися при його оформленні та вказані опонентом здобувачу під час роботи з рукописом.

Слід зазначити, що вищевказані зауваження та рекомендації не носять принципового характеру і не зменшують наукової цінності роботи.

Водночас, по ходу рецензування рукопису, виникли кілька запитань:

1. Одним із вагомих результатів дисертації є створення стоматологічного гелю з анакінрою, оптимізація його складу та експериментальне обґрунтування фармакологічної активності. Водночас у клінічній частині дослідження застосовували стандартну лікарську форму анакінри методом трансгінгівального електрофорезу. Яка форма на Вашу думку є більш ефективною?

проведене клінічне спостереження протягом 90 діб дозволило встановити позитивну динаміку основних клініко-пародонтологічних та лабораторних показників, але відсутні данні у відділеному періоді, чи не вважаєте Ви за потрібне призначення профілактичних курсів, і з якою частотою?

дисертації за результатами конусно-променевої комп'ютерної томографії встановлено тенденцію до стабілізації структурних показників альвеолярного відростка, хоча статистично значущих міжгрупових відмінностей не отримано. Чи не вважаєте Ви доцільним збільшення тривалості спостереження та застосування стандартизованих методів оцінювання кісткових дефектів та метаболізму кісткової тканини?

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці.

На наш погляд, результати дисертації можуть бути рекомендовані до впровадження у практичну діяльність лікарів-стоматологів, а також у навчальний та науковий процеси кафедр стоматологічного напрямку тощо. Вважаю доцільним

більш широке опублікування результатів дослідження не тільки у профільних фахових виданнях, але й у відповідних клінічних стоматологічних журналах.

Загальна оцінка дисертаційної роботи

Дисертація Дмитрієвої Оксани Олександрівни присвячена актуальному науково-практичному завданню сучасної стоматології, пов'язаному з удосконаленням комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту шляхом фармакологічної модуляції IL-1-залежних механізмів запалення.

Наукова цінність роботи визначається комплексним характером дослідження, що поєднує розроблення нової стоматологічної лікарської форми з анакінрою, експериментальне обґрунтування її фармакологічної активності та клінічне оцінювання застосування анакінри методом трансгінгівального електрофорезу. Використання клінічних, мікробіологічних, імунологічних і молекулярно-біохімічних методів дозволило встановити взаємозв'язки між покращенням пародонтологічних показників, змінами цитокінової регуляції, станом антиоксидантного захисту та процесами оксидативного й нітрозативного стресу.

Важливим результатом дисертації є експериментальне та клінічне обґрунтування перспективності застосування анакінри як додаткового засобу патогенетично спрямованого лікування генералізованого пародонтиту. Одержані результати мають самостійне наукове значення та створюють підґрунтя для подальших досліджень, зокрема клінічного вивчення розробленого стоматологічного гелю, оптимізації способів місцевого введення препарату, визначення лабораторних критеріїв ефективності лікування та оцінювання його віддалених результатів.

Висловлені рекомендації мають науково-дискусійний характер, стосуються перспектив розвитку започаткованого дослідницького напрямку та не заперечують значення отриманих результатів. Поставлені у дисертації завдання вирішено в межах обраного дизайну дослідження, а одержані результати становлять основу для подальшого розвитку патогенетично обґрунтованих підходів до лікування захворювань тканин пародонта.

Висновок

Дисертаційна робота Дмитрієвої Оксани Олександрівни «Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста ІЛ-1 β (клініко-експериментальне дослідження)» присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання сучасної стоматології.

У роботі представлено результати фармацевтичних, експериментальних і клінічних досліджень, які розширюють наукові уявлення про можливості фармакологічної корекції ІЛ-1-залежних механізмів запалення при генералізованому пародонтиті.

Отримані результати мають теоретичне та практичне значення і створюють підґрунтя для подальшого дослідження патогенетично орієнтованих методів комплексного лікування захворювань тканин пародонта.

Висловлені зауваження мають науково-дискусійний характер і переважно стосуються інтерпретації отриманих результатів, клінічної екстраполяції експериментальних даних та необхідності подальшої валідації запропонованих підходів.

Після підтвердження відповідності дисертації вимогам щодо академічної доброчесності, повноти опублікування результатів та нормативного оформлення офіційний опонент може сформулювати остаточний висновок про відповідність дисертаційної роботи вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами), та про те, що її авторка, Дмитрієва Оксана Олександрівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія».

Офіційний опонент:

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного медичного університету

Професор закладу вищої освіти

кафедри хірургічної стоматології,

пародонтології та імплантології

доктор медичних наук, професор



*Вчений секретар,
О.В.Н. доцент
С. ЕГОРОВА*



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 15:10:01 19.10.2026

Назва файлу з підписом: Відгук_Гудар'ян ОО.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 7.7 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук_Гудар'ян ОО.pdf
Розмір файлу без підпису: 8.6 МБ

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

Підписувач: ГУДАР'ЯН ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ
П.І.Б.: ГУДАР'ЯН ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2776413556
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 15:09:59 19.10.2026
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000002FED530101264607
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.09.28 13:00