

ВІДГУК

офіційного опонента

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

Актуальність обраної теми дослідження

Хронічний генералізований пародонтит є складною багатофакторною патологією, у розвитку якої взаємодіють дисбіотичні зміни мікробного біофільму, порушення локальної імунної відповіді, протеолітична деградація позаклітинного матриксу та ремоделювання кісткової тканини навколо зуба.

У клінічній практиці контроль зубного біофільму та механічне усунення місцевих чинників залишаються фундаментом лікування. Водночас сама лише елімінація мікробних депозитів не завжди забезпечує достатнє пригнічення вже сформованої самопідтримуваної запальної відповіді, особливо за тривалого перебігу процесу. Звідси наукова доцільність дослідження ад'ювантних методів, орієнтованих не на заміну базисної стоматологічної терапії, а на керовану корекцію патогенетичних механізмів у тканинах пародонта.

Найбільш переконливою рисою обраного авторкою напряму є перехід від загального принципу «протизапальної дії» до конкретизованої фармакологічної мішені. Сигнальний шлях інтерлейкіну-1 бере участь у рекрутуванні та активації клітин запалення, продукції медіаторів, стимуляції протеолітичної активності та механізмах кісткової резорбції. Тому рецепторний антагонізм у цій системі становить предмет обґрунтованого фармакологічного інтересу. Він відкриває можливість оцінювати ефективність втручання не тільки за клінічною симптоматикою, а й за ланцюгом взаємопов'язаних молекулярних реакцій.

Дисертація Дмитрієвої О.О. вирізняється тим, що проблему розглянуто на перетині фармакології, фармацевтичної технології, експериментальної патології та клінічної пародонтології. Такий комплексний задум є змістовно виправданим: перш ніж обговорювати терапевтичну перспективу цільового протизапального впливу, необхідно з'ясувати принципову можливість створення місцевої форми, охарактеризувати її переносимість, вивчити біологічний ефект в експериментальних умовах і співвіднести ці результати зі змінами у пацієнтів. Саме послідовність досліджень, а не окремий позитивний показник, формує основну наукову цінність представленої роботи.

Використання анакінри як антагоніста рецептора IL-1 має важливий методологічний аспект. Фармакологічна дія анакінри не тотожна прямій нейтралізації лише IL-1 β : вона реалізується через конкуренцію за рецептор IL-1 і перешкодження рецептор-опосередкованій передачі сигналу. Для інтерпретації

результатів це принципово, оскільки зменшення концентрації IL-1 β після лікування може розглядатися як наслідок перебудови запальної відповіді, а не як безпосередній аналітичний показник зайнятості рецептора. Дисертація створює підстави обговорювати ці взаємозв'язки, не зводячи складну фармакодинаміку до однієї лабораторної величини.

Особливої актуальності проблема набуває у контексті пошуку місцевих методів застосування біологічно активних препаратів. Традиційне системне використання імуномодулювальних засобів супроводжується потребою враховувати загальний вплив на організм, тоді як локальна доставка потенційно дає змогу посилити дію у визначеній анатомічній ділянці. Однак така перевага потребує окремого фармакокінетичного підтвердження, а локальний спосіб введення сам по собі не доводить відсутності системної експозиції. Важливо, що обраний у дисертації напрям задає перспективу саме для подальшої перевірки цього припущення.

Отже, актуальність теми визначається не лише високою поширеністю пародонтиту, а й невирішеною науковою проблемою вибору адекватної молекулярної мішені та способу локального втручання у перебіг хронічного запалення. На мій погляд, дослідницька ідея має виразну міждисциплінарну спрямованість і безпосередньо відповідає сучасній логіці патогенетично орієнтованої фармакотерапії.

Загальна характеристика наукової концепції та побудови роботи

Принциповою перевагою дисертації є її багаторівнева структура. Авторка не обмежила дослідження клінічним порівнянням декількох схем лікування, а поставила ширше завдання: обґрунтувати можливість застосування рецепторного антагоніста IL-1 у пародонтології із залученням фармацевтичних, доклінічних та клінічних методів. Відповідно зміст дисертації організовано як поступове накопичення доказів, кожен рівень яких доповнює інший, але не підмінює його.

Відправною точкою є фармацевтичний етап, на якому визначали характеристики оромукозної гелевої системи з анакінрою. Наступний рівень становить вивчення доклінічної переносимості. Третім направленням є експериментальне оцінювання біологічної активності в моделі хронічного пародонтиту, що дозволяє аналізувати запалення, оксидантні порушення та цитопротекторні реакції в умовах контролюваного патологічного процесу. Клінічний блок завершує цю послідовність, розширюючи оцінку на пародонтологічні індекси, мікробіологічні параметри та маркери місцевої і системної відповіді.

Такий дизайн має сильну методологічну сторону: різні блоки дослідження працюють на одну головну гіпотезу, але оперують різними типами кінцевих точок. Для фармацевтичної частини головним є придатність лікарської форми за дослідженими властивостями; для доклінічної частини – переносимість і біологічна дія; для клінічної – зміна стану тканин пародонта в процесі лікування. Це зменшує

ризик некоректного перенесення значення окремого показника з одного рівня дослідження на інший.

Разом із тим необхідно підкреслити, що в експериментальному дослідженні застосовано стоматологічний гель з анакінрою, тоді як у клінічному блоці вивчалася місцева введення анакінри із застосуванням трансінгівального електрофорезу. Вказані форми реалізації фармакологічного задуму споріднені за діючою речовиною та вибраною молекулярною мішенню, проте не є фармацевтично або фармакокінетично тотожними.

Наукову єдність роботи слід вбачати в оцінці принципу місцевої IL-1-рецепторної блокади, а не в доведенні клінічної ефективності готового експериментального гелю.

Важливою позитивною ознакою дослідження є намагання вийти за межі констатації статистичних розбіжностей між групами. Обрані авторкою біохімічні маркери дозволяють запропонувати механістичне пояснення змін: зменшення прозапальної сигналізації пов'язується зі зниженням активності процесів тканинної деградації, корекцією прооксидантних порушень та активацією ендогенних захисних систем. Така інтерпретація повинна залишатися обережною щодо причинності, але як дослідницька конструкція вона є науково продуктивною.

Загалом робота справляє враження комплексного дослідження, у якому фармакологічна гіпотеза послідовно перевіряється декількома незалежними методичними підходами. Це дає можливість оцінювати не тільки окремі результати, а й ступінь їх внутрішньої узгодженості.

Оцінка фармацевтичної частини роботи та його сильних сторін

Фармацевтична частина дисертації становить самостійний важливий компонент загальної дослідницької концепції. Йдеться про намагання адаптувати перспективну біологічно активну речовину до місцевого застосування в порожнині рота, де лікарська форма зазнає впливу вологості, механічного навантаження, змін кислотності середовища та обмеженого часу контакту з тканинами. Тому значення має не лише наявність діючого компонента, а й поведінка всієї системи в умовах передбачуваного використання.

Авторка використала методологію планування експерименту та математичної оптимізації, зокрема підхід *Box–Behnken*, для визначення зв'язку між композиційними факторами та властивостями гелевої основи. Позитивним є сам принцип керованого багатофакторного пошуку, який дає змогу оцінювати взаємодії між чинниками, а не приймати технологічні рішення винятково за результатами послідовного емпіричного підбору. Для сучасного фармацевтичного дослідження це свідчить про прагнення до відтворюваності та раціоналізації розроблення.

Оцінка органолептичних, фізико-хімічних, реологічних і тиксотропних характеристик має не другорядне, а функціональне значення. Однорідність та кінетична стійкість стосуються фізичної стабільності системи, реологічна поведінка впливає на можливість нанесення та утримання матеріалу, а тиксотропні властивості можуть бути важливими для маніпуляційної придатності гелю.

Залучення декількох взаємодоповнювальних характеристик дозволяє оцінювати лікарську форму не за єдиним умовним критерієм, а як технологічно складний об'єкт.

Сильною стороною цього етапу є інтеграція технологічного та фармакологічного мислення. Авторка не розглядає лікарську форму як пасивний носій, а фактично підкреслює необхідність сумісності властивостей основи з місцевим способом застосування. Для біологічного препарату це особливо істотно, хоча питання збереження білкової структури, кількісного вмісту активного компонента протягом зберігання та його вивільнення повинні бути предметом подальшої спеціальної розробки.

Науково значущим вважаю і те, що фармацевтичний етап не ізольований від наступних досліджень. Створена експериментальна форма використовувалася для оцінки переносимості та біологічної ефективності. Таким чином, технологічні рішення отримали функціональне продовження у фармакологічному експерименті. Саме така послідовність є більш переконливою, ніж опис лікарської форми без будь-якої перевірки її біологічного значення.

Зазначене не означає, що в межах дисертації завершено повний фармацевтичний цикл створення лікарського засобу. Дослідження демонструє обґрунтовану експериментальну розробку та характеризує низку її властивостей; водночас для переходу до промислового виробництва або клінічного використання конкретної гелевої форми знадобилися б стандартизація, розширені дослідження стабільності, біофармацевтичні випробування і регуляторно необхідні доклінічні та клінічні процедури. Таке уточнення лише конкретизує реальні межі й перспективи результату.

Отже, головною перевагою фармацевтичного розділу вважаю не сам факт одержання гелю, а системний підхід до його створення, обґрунтування технологічних характеристик і включення розробки в послідовну програму експериментального вивчення.

Доклінічна оцінка безпечності місцевої форми

Для фармакологічної розробки з використанням антагоніста рецептора IL-1 питання переносимості має принципове значення. Місцеве застосування може підвищувати селективність впливу, але не звільняє дослідника від обов'язку перевіряти токсикологічні та місцеві небажані реакції. Особливої уваги заслуговують подразнення контактних тканин, сенсibiliзуюальна здатність і можливі наслідки повторного впливу.

У дисертації цей аспект не залишено на рівні декларації: авторкою представлено результати експериментальної оцінки гострої токсичності, місцевоподразнювальної та сенсibiliзуювальної активності. З методологічного погляду важливо, що використано кілька моделей, кожна з яких характеризує окрему сторону біологічної сумісності досліджуваної форми. Це посилює аргументацію щодо можливості її подальшого експериментального застосування.

Позитивні результати відповідних тестів авторка розглядає як підтвердження низької токсичності та відсутності вираженої місцевоподразнювальної чи алергізувальної активності в умовах проведених досліджень. Вважаю таку інтерпретацію прийнятною саме в межах застосованих моделей і режимів впливу. Екстраполяція на всі можливі режими використання або на довготривалу безпеку у людини вимагала б додаткового дослідження.

Сильною стороною є те, що результати токсикологічного блоку передують аналізу лікувальної ефективності, оскільки це відображає правильну послідовність дослідження потенційного місцевого лікарського засобу. Авторка тим самим розглядає терапевтичну перспективність у взаємозв'язку з переносимістю, а не тільки зі ступенем пригнічення запальних маркерів.

Для подальших етапів особливий інтерес становили б дані про повторну локальну експозицію на слизову оболонку та пародонтальні тканини, системну абсорбцію білкового препарату, імуногенність і вплив на місцеві захисні механізми. Необхідність таких досліджень є звичайною для розвитку нової форми біологічного препарату й не зменшує значення вже виконаної первинної доклінічної характеристики.

Експериментальна модель хронічного пародонтиту як основа фармакологічної оцінки найбільш змістовним із позиції експериментальної фармакології вважаю розділ, присвячений дії досліджуваної форми в умовах експериментального хронічного пародонтиту. Сила цього етапу полягає в тому, що препарат оцінювали не в умовно інтактній системі, а на тлі патологічного процесу, який супроводжувався характерними запальними змінами й ураженням опорних тканин зуба. Завдяки цьому отримані біохімічні дані мають безпосередній зв'язок із патофізіологією досліджуваного захворювання.

Модель характеризувалася кровоточивістю, гіперемією та набряком ясен, рухомістю зубів, резорбтивними змінами альвеолярної відростка і формуванням пародонтальних дефектів. Комплекс клініко-морфологічних проявів свідчить, що авторка мала справу не лише з ізольованим лабораторним феноменом, а з відтвореним патологічним станом, придатним для вивчення фармакологічного впливу на тканинне запалення. Результат має істотне значення як функціонально-анатомічна кінцева точка експерименту: він дозволяє зіставляти молекулярні зміни з характеристикою тканинного ураження.

Належної уваги заслуговує багатопараметричність дослідження. Авторка одночасно аналізувала запальні цитокіни, фактори деградації матриксу, показники прооксидантних реакцій та ендогенні захисні системи. Це дозволяє оцінювати спрямованість фармакологічного ефекту на різних рівнях біологічної організації: від регуляторного сигналу до реакції тканини й клінічно подібного фенотипу.

Окремо необхідно відзначити використання препарату порівняння, що підвищує інформативність експерименту. Разом з тим міжгрупове зіставлення з референсним засобом слід трактувати в контексті конкретних доз, умов моделі та

обраних кінцевих точок; воно не означає доведеної загальної терапевтичної переваги анакінри над іншими протизапальними препаратами в клінічній практиці.

Експериментальний блок має ще одну перевагу: він створює можливість оцінити, наскільки узгоджено змінюються біохімічні та тканинні ознаки хвороби. Якщо зменшення дефекту супроводжується пригніченням прозапальних сигналів, зниженням активності матриксних ферментів і відновленням антиоксидантних механізмів, така сукупність результатів є переконливішою за ізольоване зменшення концентрації одного цитокіну.

Фармакодинамічна характеристика впливу на запалення та тканинну деструкцію

Одним із центральних результатів дисертації є показане в експерименті зниження фактор некрозу пухлини- α на 82,1%, ІЛ-1 β на 71,4% та металопротеїнази-2 на 65,0% у визначених авторкою умовах порівняння. Ці показники характеризують три взаємопов'язані, але не тотожні складові патологічного процесу. Фактор некрозу пухлини- α відображає активність запальної мережі, ІЛ-1 β належить до ключових регуляторів запального каскаду, а металопротеїнази-2 характеризує один із ферментативних механізмів ремоделювання позаклітинного матриксу.

Позитивною особливістю роботи є те, що оцінка металопротеїнази-2 не зведена до другорядного лабораторного параметра. Для пародонтиту протеолітична активність має безпосереднє значення через деградацію структур сполучної тканини та зміну міжклітинного матриксу. Тому сполучення протизапального ефекту зі зменшенням матриксної ферментативної активності створює більш логічне пояснення тканинопротекторного потенціалу досліджуваного втручання.

Разом із тим важливо зберігати точність фармакологічних висновків. Зменшення концентрації ІЛ-1 β у біологічному матеріалі є результатом вимірювання стану системи, а не прямим тестом рецепторної блокади. Для остаточного доведення специфічної участі ІЛ-1-сигналізації могли б бути використані прямі функціональні підходи до оцінки рецепторного шляху. Однак сукупність даних про прозапальні медіатори і протеолітичні фактори добре узгоджується з обраною фармакологічною гіпотезою.

Особливу цінність має оцінка не лише інтенсивності запалення, а й маркерів, пов'язаних із розвитком тканинних ушкоджень. Це дозволяє обговорювати фармакологічний ефект у термінах модифікації патологічного процесу, а не суто симптоматичного впливу. Водночас формулювання про запобігання резорбції або повноцінне відновлення кістки потребують підтвердження відповідними структурними кінцевими точками, що необхідно враховувати під час подальшої інтерпретації.

Вважаю, що саме комплексне вивчення ФНП- α , ІЛ-1 β та ММП-2 формує одну з провідних сильних сторін експериментальної частини. Авторка демонструє здатність поєднувати фармакологічну мішень із біохімічними наслідками впливу на тканинне середовище та пропонує обґрунтовану модель механізму дії.

Оксидативний і нітрозативний стрес у механізмі фармакологічної дії

Суттєвою науковою перевагою роботи є включення показників окиснювального та нітрозативного стресу. Хронічне запалення пародонта супроводжується дисбалансом між генерацією реактивних сполук і можливостями антиоксидантного захисту, а цей дисбаланс може сприяти пошкодженню клітин, зміні ферментативної активності й підтриманню патологічного запального циклу. Тому дослідження відповідних систем дозволяє вийти за межі прямої оцінки цитокінової відповіді.

У дисертації наведено експериментальні дані щодо підвищення активності глутатіонпероксидази на 60,4%, Cu/Zn-супероксиддисмутази на 31,2% і вмісту відновленого глутатіону на 63,0%. Такий напрям змін свідчить про сприятливу перебудову антиоксидантного статусу в умовах дослідженої моделі. Важливо, що авторка оцінює не один фермент, а кілька компонентів системи, які характеризують різні ланки нейтралізації реактивних продуктів.

На особливу увагу заслуговує дослідження ізоформ NO-синтази, нітротирозину та інших показників, пов'язаних із метаболізмом оксиду азоту. В умовах хронічного запалення індукована та ендотеліальна NO-синтази можуть мати різне функціональне значення, а нітротирозин використовується як один з індикаторів нітрозативного ушкодження. Оцінювання цих маркерів дає підстави аналізувати не тільки продукцію медіаторів запалення, а й стан судинно-метаболічного середовища.

У клінічному блоці роботи авторкою встановлено зниження експресії індукцйбельного синтаза оксиду азоту, на 58,1%, вмісту нітротирозину на 72,5 % та підвищення експресії ендотеліальна синтаза оксиду азоту у 3,1 рази в обрані терміни спостереження. Ці результати узгоджуються з припущенням про послаблення нітрозативного навантаження та зміни регуляції NO-залежних механізмів. Водночас без прямих вимірювань мікроциркуляції не слід ототожнювати такі біомаркерні зрушення з доведеним відновленням тканинної перфузії.

Показовою є взаємна узгодженість експериментального та клінічного напрямів: в обох випадках вивчається запальний процес у зв'язку з окисно-відновними реакціями. Це не означає, що отримані дані повністю ідентичні за біологічною матрицею або механізмом введення препарату, але дозволяє обговорювати спільну фармакодинамічну тенденцію.

На мій погляд, вивчення оксидативного і нітрозативного стресу істотно посилює фармакологічний рівень дисертації. Воно демонструє, що авторка розглядає запалення як складну мережу взаємопов'язаних подій, де цитокінова сигналізація, вільнорадикальні реакції та ферментативне руйнування матриксу можуть взаємно підтримувати один одного.

Системи ендогенної цитопротекції та адаптаційна відповідь

Окремим змістовним досягненням експериментальної частини є дослідження механізмів ендогенної цитопротекції. Включення гіпоксія-індукований фактору-1 α

(ГПФ) та білка теплового шоку 70 (БТШ) у перелік оцінюваних показників свідчить про ширший погляд на фармакологічну дію: предметом аналізу стала не тільки редукція ушкоджувальних чинників, а й адаптаційна відповідь клітин на патологічне середовище.

За висновками дисертації в експерименті встановлено підвищення ГПФ-1а на 42,0 % та БТШ70 на 62,8 %. Зміни цих маркерів можуть свідчити про перебудову клітинних стрес-асоційованих реакцій і адаптаційних механізмів. Разом із тим ГПФ-1а має контекстозалежні ефекти, а його підвищення не завжди є однозначним показником тканинного благополуччя; у цьому випадку принципове значення має співвіднесення з рештою клініко-біохімічних результатів.

Позитивним є багатокомпонентний підхід: аналіз протизапальних, антиоксидантних і цитопротекторних змін дозволяє сформуванню цілісної робочої моделі ефекту. Особливо цінним вважаю те, що авторка намагається характеризувати механізм лікувальної дії через комплекс адаптаційних реакцій, а не обмежує фармакологічне обґрунтування лише зниженням лабораторної концентрації ІЛ-1β.

Результати щодо білків стресу та гіпоксія-залежної регуляції створюють також можливості для наступних досліджень. Доцільним було б простежити часову послідовність цих змін, визначити, чи передують вони морфологічному покращенню, і оцінити залежність від локальної експозиції препарату. Саме такі питання можуть перевести встановлені асоціації у більш детально обґрунтовану причинну модель.

Вважаю аналіз цитопротекції одним з оригінальних елементів роботи. Він надає експериментальному розділу додаткової глибини та підкреслює фармакологічну спрямованість авторського задуму.

Клінічна частина: загальна характеристика і клінічна значущість

Попри виразний експериментально-фармакологічний акцент дисертації, клінічна частина не є формальним доповненням. Вона забезпечує перевірку того, чи асоціюється запропонований принцип місцевої рецепторної блокади зі змінами, які мають практичне значення для лікаря-стоматолога та пацієнта. Саме перехід до клінічного рівня дозволяє оцінити реалізованість патогенетичного задуму в умовах комплексного лікування.

У дисертації досліджено 87 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом середнього ступеня тяжкості, розподілених між порівнюваними варіантами терапії. Для аналізу використано кількісні пародонтологічні характеристики, що відображають глибину кишень, кровоточивість, гігієнічний стан, запалення ясен та інші прояви хвороби. Наявність декількох клінічних кінцевих точок є перевагою, оскільки дозволяє оцінювати результат як сукупну зміну перебігу захворювання.

Найбільший клінічний ефект за наведеними авторкою даними отримано у групі місцевого застосування анакіри. На 90-ту добу глибина пародонтальних кишень зменшилася на 48,8 %, індекс кровоточивості на 30,1 %, індекс гігієни на

53,5 %, а папілярно-маргінально-альвеолярний індекс на 57,4 %. Наведені значення є суттєвими за величиною спостережуваних змін і свідчать про клінічно помітну тенденцію до регресії запальних проявів на тлі комплексної терапії.

Особливо цінним є порівняння не лише з вихідним станом, а й з іншими терапевтичними підходами. За даними висновків дисертації, зменшення глибини кишень при стандартній терапії становило 17,8 %, при використанні гелю порівняння 42,9 %, а у групі анакінри 48,8 %. Такі співвідношення дозволяють говорити про додатковий позитивний ефект обраного втручання у дослідженій вибірці; ступінь його причинної визначеності залежить від особливостей формування груп, зіставності початкових умов та контролю змішаних чинників.

Для фармакологічної оцінки важливо, що клінічне покращення не розглянуто як ізольований факт. Авторка співставила його з мікробіологічними та молекулярними показниками. Цей принцип корисний при дослідженні нових ад'ювантних методів, коли суб'єктивне або навіть індексне покращення бажано підкріпити незалежними біологічними характеристиками.

Водночас спостереження в межах 90 діб дозволяє оцінити переважно короткострокові результати. Для обґрунтування стійкої профілактики прогресування пародонтиту або довгострокового збереження клінічного прикріплення потрібні триваліші проспективні дослідження. Таке обмеження не нівелює позитивних короткострокових результатів, але окреслює необхідний наступний етап клінічної перевірки.

Клінічна фармакологія місцевого застосування анакінри. На особливу увагу заслуговує обраний у клінічному дослідженні спосіб введення. Місцеве застосування анакінри з використанням трансінгівального електрофорезу розглядається як метод спрямованого впливу на тканини пародонта. У цьому полягає важливий прикладний компонент роботи: досліджується не тільки фармакологічно активна молекула, а й конкретний спосіб її використання в умовах стоматологічного лікування.

Згідно з дисертаційними висновками, у відповідній клінічній групі застосовували анакінру у дозі 1 мг на добу в курсі комплексного лікування. З позиції фармакології це потребує чіткого розмежування призначеної кількості препарату, фактично доставленої дози та концентрації, яку досягнуто безпосередньо у тканинах-мішенях. За відсутності прямих фармакокінетичних вимірювань клінічний результат може підтверджувати ефективність дослідженої процедури в цілому, але не визначає точну локальну біодоступність анакінри.

Позитивна сторона полягає у поєднанні інноваційного підходу з традиційними елементами пародонтологічної допомоги. Авторка не протиставляє рецепторну блокаду механічному усуненню патологічної біоплівки, а включає її до комплексного лікування. Для клінічної фармакології це принципово: ефект додаткового засобу слід оцінювати в реальному терапевтичному контексті, а не як заміну лікуванню, ефективність якого вже обґрунтована.

Вивчення місцевого введення білкового препарату також має перспективне наукове значення. Воно порушує питання впливу способу доставки на стабільність молекули, проникнення через тканинні бар'єри, тривалість експозиції та можливий системний перехід. У дисертації ці питання насамперед поставлено на рівні клініко-експериментальної концепції. Подальша їх безпосередня перевірка могла б істотно посилити доказову базу.

Потрібно окремо наголосити: клінічний досвід місцевого використання анакінри, представлений у дисертації, є дослідницьким результатом, а не самодостатнім підтвердженням готовності методу до рутинного впровадження. Для ширших рекомендацій необхідна незалежна перевірка, стандартизація процедури, комплексна оцінка безпеки та відповідність регуляторним вимогам. Це не заперечує оригінальності дослідження, а забезпечує коректну інтерпретацію його практичного значення.

Молекулярно-біохімічні показники у клінічному дослідженні

Клінічний молекулярно-біохімічний блок є одним із найбільш переконливих структурних компонентів дисертації, оскільки зближує фармакологічну гіпотезу з клінічно вимірюваними результатами. Авторка дослідила як прозапальні та протизапальні цитокіни, так і параметри системних метаболічних реакцій. Подібне поєднання дозволяє аналізувати стан пацієнта на декількох рівнях, хоча причинні зв'язки між усіма рівнями не можуть вважатися доведеними лише за паралельністю змін.

За представленими даними у групі анакінри на 90-ту добу рівень IL-1 β у ясенній рідині знизився на 66,5 %, IL-6 на 67,5 %, тоді як IL-10 підвищився на 99,2 %. Напрямок цих змін узгоджується з гіпотезою про послаблення прозапальної відповіді та посилення протизапальних регуляторних механізмів. Важливо, що оцінюється не абсолютна величина одного цитокіну, а баланс між різними ланками імунної регуляції.

Включення IL-10 має окреме концептуальне значення. Зменшення кількості прозапальних медіаторів може бути результатом різних процесів, тоді як одночасне підвищення протизапального регулятора дозволяє обговорювати більш складну перебудову цитокінового профілю. Безпосередній механізм такого ефекту потребує подальшого з'ясування, але зазначена спрямованість змін додає біологічної правдоподібності результатам.

Особливу увагу привертає зниження ММП-2 на 80,0 % у клінічному блоці. З фармакологічної точки зору цей показник важливий як потенційний зв'язок між запальною регуляцією і процесами тканинної деградації. Водночас зміну концентрації або активності ферменту потрібно розглядати залежно від конкретного методу лабораторного вимірювання та типу біологічного матеріалу; без цих уточнень не слід робити висновок про повне припинення протеолізу в пародонті.

Позитивним вважаю комплексну оцінку індукцйбельна синтаза оксиду азоту, ендотеліальна синтаза оксиду азоту, нітритрозину, компонентів глутатіонової

системи й лактатдегідрогенази. Вона демонструє прагнення пояснити клінічне покращення через корекцію метаболічного стресу. Для фармакологічної дисертації подібний набір показників є більш інформативним, ніж обмеження лише традиційними пародонтологічними індексами.

Отже, поєднання локальних цитокінових вимірювань і системних біохімічних характеристик створює важливу доказову основу для концепції патогенетично орієнтованого ад'ювантного лікування. Зазначені результати переконливо характеризують напрям фармакодинамічних зрушень у дослідженій вибірці, хоча окремі механістичні висновки потребують спеціальних цільових експериментів.

Біомаркерний і прогностичний аспект дослідження

Окремим позитивним результатом є спроба перейти від опису лабораторних змін до аналізу інформативності біомаркерів. Такий крок має методологічне значення: біологічний показник може демонструвати статистично значущу зміну внаслідок лікування, але це ще не означає його практичної придатності для розрізнення клінічних станів або прогнозування відповіді. Саме тому оцінка діагностичних характеристик заслуговує на увагу.

У дисертації представлено ROC-аналіз IL-1 β ясенної рідини з площею під кривою AUC 0,91. Значення такого рівня свідчить про високу дискримінаційну здатність маркера в дослідженій вибірці та для відповідно визначеного авторкою результату класифікації. Водночас AUC не є автоматичним доказом причинної участі маркера в лікувальному ефекті та не може без зовнішньої перевірки гарантувати таку саму точність у нових пацієнтів.

Практичний інтерес полягає у потенційній можливості використовувати IL-1 β як складову персоналізованого моніторингу місцевої запальної відповіді. Проте для переходу від дослідницького біомаркера до інструмента клінічного рішення необхідно визначити аналітичну відтворюваність, умови забору ясенної рідини, стабільність порогового значення та результативність зовнішньої валідації.

Цінним є саме включення ROC-підходу до клініко-фармакологічного дослідження. Він демонструє прагнення оцінювати не тільки величину ефекту, а й потенційну прикладну інформативність біологічних показників. Це створює додатковий напрям розвитку роботи – від групових середніх значень до індивідуалізації оцінки відповіді на лікування.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукову новизну дисертації вбачаю передусім у комплексній постановці питання про місцеву рецепторну блокаду IL-1 як патогенетичний підхід до терапії хронічного генералізованого пародонтиту. Авторкою поєднано фармацевтичне опрацювання місцевої форми, доклінічну оцінку її переносимості, дослідження фармакологічної дії у відповідній патологічній моделі та клінічне вивчення застосування анакінри.

Самостійне наукове значення має експериментальна характеристика впливу досліджуваного втручання на одночасно декілька регуляторних систем. Дані про IL-1 β , ФНП- α , ММП-2, компоненти антиоксидантного захисту, Г1Ф-1 α та БТШ70

дозволяють сформулювати цілісну гіпотезу щодо сукупного протизапального і цитопротекторного ефекту. Цей результат є змістовнішим, ніж ізольоване підтвердження зниження запального маркера.

Інноваційний характер має й дослідження місцевого клінічного застосування анакіри з трансінгівальним електрофорезом як додаткового компонента комплексної пародонтологічної терапії. Необхідно, однак, відокремлювати оригінальність вивченого підходу від твердження про абсолютний світовий пріоритет, яке вимагало б спеціальної повної перевірки патентної та наукової літератури.

Важливим результатом є встановлена авторкою узгодженість клінічного покращення з редукцією низки пародонтопатогенів і зміною локального цитокінового профілю. Це розширює уявлення про можливі системні наслідки таргетної корекції запальної відповіді в межах комплексного лікування.

Окремо відзначаю використання ROC-аналізу ІЛ-1 β ясенної рідини та демонстрацію його високої дискримінаційної здатності. Попри необхідність зовнішньої валідації, цей результат є важливим кроком у напрямі пошуку біомаркерних критеріїв оцінки ефективності патогенетичної терапії.

Отже, новизна роботи носить багатокомпонентний характер і охоплює фармацевтичний, експериментально-фармакологічний та клінічний рівні. Її головна перевага полягає в намаганні створити між цими рівнями науково обґрунтовані зв'язки.

Теоретичне значення дослідження

Теоретичне значення дисертації полягає у розвитку уявлень про роль рецептор-опосередкованої ІЛ-1-сигналізації в підтриманні хронічного запалення пародонта та можливості фармакологічного втручання в цю систему. Результати дозволяють розглядати цитокінові порушення не лише як супутні лабораторні прояви, а й як важливу частину патогенетичної моделі захворювання.

Комплексне вивчення прозапальних медіаторів, системи матриксних металопротеїназ, окисидантних реакцій та ендогенної цитопротекції істотно розширює механістичний рівень дослідження. Сформована авторкою модель передбачає, що позитивний результат місцевої рецепторної блокади може поєднувати пригнічення запального каскаду, обмеження тканинної деградації і сприяє зміні клітинного стресового середовища.

Теоретично важливим є також зіставлення експериментальних і клінічних проявів відповіді. Незважаючи на відмінність лікарських форм та способів введення в різних блоках роботи, спільна спрямованість змін окремих молекулярних параметрів підтримує обґрунтованість подальшої перевірки загального фармакологічного принципу.

Таким чином, дисертація має значення для подальшого розвитку концепції патогенетично орієнтованої фармакотерапії пародонтиту й формує підґрунтя для дослідження взаємодії цитокінової регуляції, тканинного метаболізму та клінічного перебігу захворювання.

Практичне значення та перспективи подальшої розробки

Практичне значення роботи передусім полягає в отриманні клініко-експериментального обґрунтування подальшого дослідження місцевої рецепторної блокади ІЛ-1 як допоміжного компонента комплексного лікування генералізованого пародонтиту. Представлені дані свідчать про можливість досягнення виражених короткострокових позитивних змін у клінічних індексах та лабораторних характеристиках.

Другим важливим прикладним результатом є фармацевтична основа для подальших робіт із локальними гелевими системами, що містять анакінру. Дисертація формує вихідні технологічні й експериментальні передумови, які можуть бути використані для вдосконалення місцевої доставки та уточнення оптимальних режимів впливу.

Третім результатом є визначення кола потенційно інформативних біомаркерів, насамперед ІЛ-1 β ясеної рідини, для оцінки характеру запальної відповіді. У перспективі вони можуть допомогти розробляти більш диференційовані підходи до контролю результатів лікування, однак потребують стандартизації і зовнішнього підтвердження.

Варто наголосити, що представлений підхід не замінює стандартну етіотропну та механічну пародонтологічну допомогу. Його потенційна роль полягає в доповненні базисної терапії шляхом корекції запальної відповіді. Саме таке позиціонування забезпечує клінічну логічність та запобігає перебільшенню значення експериментальних результатів.

З практичного погляду подальше впровадження потребувало б порівняльних рандомізованих досліджень із належним засліпленням, стандартизованим контролем базової пародонтологічної терапії, оцінкою небажаних явищ та достатнім періодом спостереження. Для окремої гелевої форми додатково необхідне фармацевтичне і біофармацевтичне підтвердження відповідності вимогам до застосування у людини.

Таким чином, практична цінність дисертації визначається не передчасним проголошенням готового способу масового лікування, а створенням наукового фундаменту для наступного етапу розробки та перевірки перспективної патогенетичної стратегії.

Обґрунтованість наукових положень та достовірність результатів

Оцінюючи обґрунтованість отриманих результатів, слід відзначити використання авторкою кількох взаємодоповнювальних методичних підходів. Поряд із фармацевтичним аналізом застосовано експериментальну модель захворювання, біохімічні дослідження, клінічні індекси, методи аналізу діагностичної інформативності. Така багатоджерельність доказів сприяє підвищенню переконливості роботи.

Важливо, що результати не обмежуються загальними оціночними судженнями. У дисертації наведено конкретні кількісні показники зміни запальних медіаторів, ферментативних систем, характеристик пародонтального стану.

Наявність числових результатів і статистичних зіставлень робить наукові положення перевірюваними та придатними для подальшого незалежного дослідження.

Разом із тим статистична значущість не тотожна клінічній або фармакологічній достатності ефекту. Для повної оцінки слід враховувати величину міжгрупових відмінностей, точність оцінок, неоднорідність вибірки, тривалість спостереження та можливість змішаних впливів. Для дослідницької дисертації, орієнтованої на перевірку концепції, така ситуація є прийнятною за умови коректного формулювання меж висновків.

Найбільш переконливими вважаю положення, що підтримані одразу декількома незалежними результатами: зменшенням клінічних проявів запалення, зміною цитокинового профілю, зниженням ММП-2 та сприятливою динамікою оксидантно-метаболических параметрів. Послідовність напрямів змін забезпечує біологічну узгодженість запропонованої гіпотези.

Певні питання, зокрема точна доставлена доза, механізм впливу на мікробну спільноту, стійкість ефекту та ступінь безпеки при тривалому застосуванні, виходять за межі безпосередньо доведеного. Їх наявність є підставою не для заперечення дисертаційних результатів, а для визначення напрямів наступної наукової програми.

Повнота викладення матеріалу та логіка представлення результатів

Структура дисертації загалом відповідає міждисциплінарному характеру поставлених завдань. Послідовний перехід від патогенетичного обґрунтування до фармацевтичної розробки, доклінічної оцінки, експериментальної фармакології та клінічної перевірки створює зрозумілу логіку викладення.

До позитивних сторін належить систематичне представлення результатів у кількісній формі з використанням таблиць і рисунків. Такий спосіб подання дає можливість розглядати не лише висновки авторки, а й вихідні співвідношення між дослідними групами та динаміку окремих показників.

На мій погляд, найбільш значущі результати зосереджені в експериментально-фармакологічному та молекулярно-біохімічному блоках, які формують основний доказовий каркас роботи. Клінічні спостереження логічно доповнюють цей матеріал і дозволяють визначити прикладну спрямованість отриманих даних.

Певна термінологічна неоднорідність, притаманна міждисциплінарним роботам, потребує уважності при формулюванні кінцевих тез. Зокрема, слід чітко розрізняти рецепторний антагонізм, зниження концентрації цитокину, протимікробний ефект комплексної терапії та власне фармакологічну дію анакіри. Уточнення такого характеру не змінюють основної позитивної оцінки дисертації.

Дискусійні положення та запитання до здобувачки

Позитивно оцінюючи проведене дослідження, вважаю за необхідне виокремити декілька положень, які мають дискусійний характер і можуть бути предметом фахового обговорення під час захисту. Вони стосуються насамперед

фармакологічного тлумачення одержаних результатів і подальшого розвитку запропонованого напрямку.

1. Вами отримано патент України на винахід №129420 від 16.04.2025 на «Стоматологічний гель» із активною діючою речовиною анакінра для місцевого застосування. Яким чином буде впроваджено цей винахід в практичну охорону здоров'я для лікування пацієнтів з хворобами пародонта?
2. Запропонований стоматологічний гель, і діюча речовина анакінра впливає на низку патобіологічних процесів в тканинах пародонта. Який основний механізм впливу анакінри на аберантну запальну реакцію тканин пародонта?
3. Чи спостерігали Ви інші можливі механізми дії анакінри на здоров'я ясен, прогресування/сповільнення патологічних процесів альвеолярного відростка?
4. Чи впливає запропонований «Стоматологічний гель» на простагландини та лейкотрієни запальної реакції господаря?

Наведені питання мають науково-дискусійний характер. Вони не заперечують достовірності представлених спостережень, а насамперед окреслюють механізми, які доцільно з'ясувати при подальшій розробці досліджуваного напрямку.

Узагальнена оцінка сильних сторін дисертації

Головною сильною стороною представленої дисертації вважаю чітко окреслену фармакологічну ідею. На відміну від досліджень, у яких місцевий протизапальний засіб розглядається як емпіричний додаток до стоматологічного лікування, у цій роботі обрана конкретна регуляторна мішень, сформульовано патогенетичну гіпотезу та підібрано систему показників для її перевірки.

Другу перевагу становить виконання фармацевтичного етапу в межах єдиної дослідницької програми. Авторка не обмежилася декларацією про можливість локального застосування біологічного препарату, а представила експериментальну гелеву форму з оцінкою технологічних і фізико-хімічних характеристик. Це суттєво підвищує прикладну конкретність наукового задуму.

Третя сильна сторона – наявність доклінічної оцінки переносимості та експериментальної перевірки фармакологічної активності. Послідовність «форма – безпечність – біологічний ефект» є логічною і відповідає професійному підходу до ранніх етапів вивчення потенційного місцевого лікарського засобу.

Четверта перевага – глибина механістичного аналізу. Вивчення ФНП-α, ІЛ-1β, ММП-2, компонентів антиоксидантної системи, показників метаболізму оксиду азоту, ГПФ-1α і БТШ70 дає підстави говорити про широке експериментальне охоплення патологічного процесу. Це підкреслює високий рівень фармакологічної складової дослідження.

П'ята сильна сторона – клінічна перевірка обраного підходу з використанням кількох стандартизованих пародонтологічних індексів. Позитивна динаміка через 90 діб у групі анакінри створює необхідний зв'язок між експериментальним обґрунтуванням і клінічним результатом.

Шоста перевага – інтеграція мікробіологічних і молекулярно-біохімічних даних у клінічну оцінку. Така структура результатів допомагає відокремити поверхневий симптоматичний ефект від глибших асоційованих біологічних змін.

Сьома сильна сторона – звернення до аналізу інформативності біомаркерів із використанням ROC-підходу. Це розширює перспективу дослідження від перевірки групової ефективності до потенційної індивідуалізації оцінки лікування.

У сукупності зазначені переваги характеризують дисертацію як міждисциплінарне дослідження, що має фармакологічне підґрунтя, у якому лабораторні й експериментальні результати послідовно співвіднесено з клінічними завданнями пародонтології.

Загальний висновок офіційного опонента

Дисертаційна робота Дмитрієвої Оксани Олександрівни «Оптимізація комплексного лікування хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням рецепторного антагоніста IL-1 β (клініко-експериментальне дослідження)» є завершеним самостійним науковим дослідженням, присвяченим актуальній проблемі сучасної стоматології, експериментальної фармакології та розробки нових патогенетично обґрунтованих підходів до комплексного лікування захворювань пародонта.

Основний науковий результат полягає у комплексному обґрунтуванні перспективності місцевого рецепторного антагонізму IL-1 в умовах хронічного запалення пародонта. Авторкою представлено фармацевтичні дослідження експериментальної місцевої форми анакінри, результати первинного доклінічного вивчення переносимості, дані експериментальної фармакологічної ефективності та клінічні результати місцевого застосування анакінри у складі комплексної терапії.

Особливо позитивної оцінки заслуговує експериментально-фармакологічний блок роботи, у якому показано зменшення активності прозапальних медіаторів і ММП-2, сприятливі зміни антиоксидантної системи та показників ендогенної цитопротекції. Ці результати узгоджуються з наведеною клінічною динамікою пародонтологічних індексів, локального цитокінового профілю та мікробіологічних характеристик.

Наукові положення та висновки дисертації мають експериментальне і клінічне підґрунтя, становлять теоретичний та прикладний інтерес і визначають перспективи подальших досліджень у напрямі локальної таргетної протизапальної терапії. Висловлені зауваження і дискусійні запитання не змінюють загальної позитивної оцінки роботи та її наукового значення.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, методологічною спрямованістю, сукупністю представлених експериментальних і клінічних результатів та практичним значенням дисертація відповідає основним вимогам до наукових робіт на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія». Остаточна формальна оцінка відповідності чинним нормативним вимогам щодо оформлення, публікацій і процедури захисту має здійснюватися за перевіреними атестаційними матеріалами. За змістом проведеного дослідження вважаю, що Дмитрієва Оксана Олександрівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри терапевтичної
та дитячої стоматології

Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика
д.мед.н., професор

Ірина МАЗУР



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 19:58:29 20.10.2026

Назва файлу з підписом: Мазур І.П. Відгук.pdf
Розмір файлу з підписом: 4.6 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Мазур І.П. Відгук.pdf
Розмір файлу без підпису: 4.6 МБ

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

Підписувач: МАЗУР ІРИНА ПЕТРІВНА
П.І.Б.: МАЗУР ІРИНА ПЕТРІВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 2382513327
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 19:58:28 20.10.2026
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000618E3D01AA051D07
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
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