

## **ВІДГУК**

**на дисертаційну роботу Вишневської Ганни Олександрівни  
«Патогенетичне обґрунтування регенеративної терапії у комплексному  
лікуванні осіб з хронічним генералізованим пародонтитом  
(експериментально-клінічне дослідження)»,  
подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої вченої ради  
Д 41.563.01 в Державній установі  
«Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»**

**Актуальність теми.** Серед усіх хвороб пародонта генералізований пародонтит (ГП) заслуговує на особливу увагу, що обумовлено не тільки високою його поширеністю в осіб усіх вікових категорій, збільшенням частоти агресивного перебігу, а й складністю його первинної профілактики та лікування. Сучасні підходи до лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом мають низьку ефективність за численними обставинами, тому поширеність тяжких форм захворювання продовжує залишатись значною. З погляду зазначеного важливим завданням сьогодення є обґрунтування патогенетичної концепції комплексного лікування осіб з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості. Застосування поєднаних підходів до регенераторної терапії пародонтиту у таких пацієнтів особливо актуально та важливо для глибокого вивчення та реалізації у практичній діяльності лікарів.

Дисертаційна робота виконувалася в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Дослідити ефективність пептидних біорегуляторів і тромбоцитарних факторів росту при лікуванні захворювань пародонту» (номер державної реєстрації 0114U000381), «Корекція патогенетичних механізмів порушень метаболізму в тканинах ротової порожнини у пацієнтів в залежності від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний та ліпідний обмін» (номер державної реєстрації № 0118U006996). Здобувач безпосередньо приймала участь у підборі і обстеженні тематичних хворих, аналізі та

інтерпретації отриманих результатів, написанні наукових публікацій та розділів звітів, впровадженні результатів роботи в заклади практичної охорони здоров'я.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.**

При проведенні дисертаційного дослідження враховувалися основні положення Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень за участю людини. Експериментальні дослідження виконані згідно вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах (2016) із дотриманням біоетичних норм.

Дисертаційна робота характеризується послідовним та чітким викладенням матеріалу, детальними обговоренням основних моментів, наявністю достатньої кількості посилань на джерела інформації, що були використані. Текст дисертації викладений легко для сприйняття, логічно та чітко.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, є обґрунтованими, оскільки комплекс клінічних, рентгенологічних, лабораторних, експериментальних досліджень дозволив запропонувати новий ефективний підхід до реалізації лікувально-профілактичних заходів у хворих на генералізований пародонтит II-III ступеня щодо застосування регенеративних можливостей шляхом хірургічного лікування та використання препаратів аутоплазми, гіалуронової кислоти.

Для вирішення поставленої мети дисертантка, насамперед, проаналізувала особливості пародонтологічного статусу, мікроциркуляції пародонта пацієнтів з важкими формами ГП. На експериментальних моделях пародонтиту оцінена ефективність застосування регенеративних консервативних та хірургічних методик. Морфологічні дослідження змін

пародонтального комплексу у щурів дозволили обґрунтувати на «перекисній» моделі пародонтиту вплив ін'єкційної тромбоцитарної аутоплазми, а на «лігатурній» моделі - плазмогелю з тромбоцитарної аутоплазми та препарату гіалуронової кислоти. Одним із головних завдань дисертаційної роботи стала розробка методики підвищення регенеративних можливостей тканин пародонта при хронічному генералізованому пародонтиті II-III ступеня за допомогою плазмотерапії та гіалуронової кислоти. Перевірена у найближчі та віддалені строки спостережень клініко-лабораторна ефективність запропонованої концепції комплексного лікування зазначених осіб.

Основні наукові положення, розроблені автором, базуються на достатньому обсязі фактичного матеріалу. У клінічних спостереженнях прийняли участь 260 пацієнтів віком 35-55 років із ХГП II-III ступеня, з них були відібрані 147 осіб для участі у дослідженні ефективності лікування консервативними та хірургічними регенеративними методиками, яку оцінювали через 1, 6, 12 та 24 місяці.

Проведено також п'ять серій експериментальних досліджень, в яких було використано 298 білих щурів стадного розведення.

Проведена статистична обробка фактичного матеріалу з використанням біостатистичних методів аналізу на персональному комп'ютері IBM PC в пакетах Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1 в режимі Windows XP. Статистично значущу відмінність оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Все це свідчить про достовірність отриманих результатів, їх обговорення, висновки дозволяють стверджувати про достатній рівень обґрунтованості сформульованих автором наукових положень, які доповідались на 13 науково-практичних конгресах, симпозиумах та конференціях різного рівня.

За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з них 5 статей у наукових фахових виданнях України (1 стаття у журналі, включеному до наукометричної бази Web of Science), 15 статей у наукових фахових виданнях інших країн (2 статті у журналі, включеному до наукометричної бази Scopus).

Отримано 2 патенти України на корисну модель. Опубліковані праці повністю охоплюють всі розділи дисертації.

Результати досліджень впроваджені в лікувальну роботу та в навчальний процес на кафедрах стоматологічного профілю Одеського національного медичного університету, кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету, в стоматологічній поліклініці №1 (Одеса), в стоматологічних клініках «Зубна майстерня» (Харків), «Granddent», «Geneva», Сімейна стоматологія «Ваш Зубний», «Доктор Смайл» (Одеса).

### **Наукова цінність та практична значимість роботи.**

Пріоритетним у дисертаційному дослідженні є експериментально – клінічне обґрунтування концепції лікування хворих з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня шляхом підвищення регенеративних можливостей тканин пародонта за допомогою плазмотерапії та гіалуронової кислоти.

Ретельне клінічне обстеження пацієнтів із ХГП II-III ступеня дозволило визначити особливості вираженості структурних змін пародонта, а саме глибини пародонтальних кишень, величини рецесії, втрати епітеліального прикріплення. На основі ультразвукової доплерографії констатовано при цьому достовірне зниження як лінійних показників кровообігу, так і об'ємних швидкостей кровотоку в мікросудинах пародонта.

Вперше експериментально обґрунтовано ефективність застосування на двох моделях пародонтиту різних форм аутоплазми, що підтверджується вірогідним зниженням вмісту малонового діальдегіду, збільшенням активності каталази в яснах та в сироватці крові щурів. За даними дисертантки комбінований вплив плазмогелю та гіалуронової кислоти стимулює кістковий метаболізм. В умовах «перекисної» та «лігатурної» моделі пародонтиту використання ін'єкційні форми аутоплазми та плазмогелю з гіалуроновою

кислотою призводять до зниження загальної протеолітичної активності, активності еластази, лужної фосфатази, підвищення інгібітору трипсину в сироватці крові, зниження ступеню атрофії альвеолярного відростка щелеп.

Уперше на основі морфологічних досліджень доведено, що «перекисна» модель пародонтиту призводить до деструкції епітелію і структури сполучної тканини пародонта, витончення колагенових волокон і їх гомогенізації, появі у структурі щелепної кістки лакун, заповнених клітинно-запальним інфільтратом, зміні структури остеоїда. Використання ін'єкцій тромбоцитарної аутоплазми у тварин на «перекисній» моделі пародонтиту призводить до активного процесу репаративної регенерації сполучної тканини, ремоделювання кісткової тканини, а через три тижні до повної регенерації тканин пародонта, відновлення структури сполучної тканини.

Доведено в експерименті прискорення процесів загоєння дефекту слизової оболонки альвеолярного відростка та його кісткової тканини у тварин при застосуванні децелюляризованої ліофілізованої амніотичної мембрани (ДАМ), її поєднання з плазмою, збагаченою тромбоцитарним факторами росту (ДАМ+PRP) та сумісне використання із гіалуроновою кислотою (ДАМ+PRP+ГК).

Поєднане консервативне лікування із додатковим включенням плазмогелю, гіалуронової кислоти, і-PRF та хірургічних регенеративних методик при курації пацієнтів із ХГП II-III ступеня за даними клініко-лабораторних, рентгенологічних спостережень дисертантки призводило до зменшення глибини пародонтальних кишень, рецесії, втрати епітеліального прикріплення та рухливості зубів, нормалізації показників ротової рідини.

Запропонована патогенетично обґрунтована методика підвищення регенеративних можливостей тканин пародонта при ХГП II-III ступеня за допомогою плазмотерапії та гіалуронової кислоти забезпечує тривалу стабілізацію дистрофічно-запального процесу в пародонті при обов'язковій підтримуючій терапії пацієнтів кожні 6 місяців.

Автор має методичні рекомендації «Алгоритми застосування плазмотерапії в стоматології», які також активно використовуються в клінічній практиці стоматологічних відділень та поліклінік.

Зазначене дозволяє стверджувати про наукову цінність та практичну значимість дисертаційного дослідження.

### **Оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту та оформлення роботи.**

Дисертація Г.О.Вишневської побудована за загальноприйнятою схемою, викладена на 396 сторінках принтерного тексту і складається із анотації, списку умовних позначень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи досліджень», 4 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (338 джерел, з яких 221 написано латиницею) та додатку. Робота ілюстрована 173 рисунками та містить 38 таблиць.

У «Вступі» дисертації об'ємно та повно висвітлені актуальність теми дослідження, зв'язок роботи із науково-дослідними роботами, мета, завдання, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, особистий внесок автора у виконання даного дослідження, впровадження та апробація дисертаційних матеріалів, повнота їх викладення в опублікованих працях. Назва дисертації повністю відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані.

*Зауваження* – в актуальності роботи літературні джерела потребують цифрового цитування.

Розділ 1 «Сучасні теорії патогенезу та підходи до лікування хронічного генералізованого пародонтиту (огляд літератури)» у вісьми підрозділах на 32 сторінках представляє аспекти етіології та патогенезу запальних захворювань тканин пародонта, напрямки їх комплексної терапії і, зокрема, регенеративної терапії ХГП. Описані особливості будови, властивості та підходи до застосування гіалуронової кислоти, амніотичної мембрани, збагаченої

тромбоцитами ауто плазми. Інформація розділу викладена аргументовано, доступно для сприйняття.

*Зауваження.*

1. Ряд підрозділів є зайвими (1.1, 1.3), оскільки їх зміст можна приєднати до інших, що не змінить загального сприйняття інформації.
2. У підрозділах 1.5 - 1.7 бажані заключні висновки.
3. Зустрічаються окремі некоректні словосполучення – «етіопатогенетичні фактори» (с. 40), м'які тканини ясен (с. 111).

Характеристика матеріалів експериментального дослідження, клінічних груп хворих, застосованих методів клініко-лабораторного, експериментального спостережень, комплексного лікування обстежених пацієнтів, статистичної обробки отриманих результатів представлена в одинадцяти підрозділах другого розділу. Слід відмітити адекватність дизайну досліджень, вибору матеріалів, об'єктів, методів експериментальних, клінічних, лабораторних, функціональних та рентгенологічних досліджень.

На мою думку, більш доцільною є назва розділу 2 «Матеріали, об'єкти та методи досліджень».

У трьох підрозділах третього розділу дисертації описаний стан пародонта у пацієнтів із ХГП II-III ступеня за даними клінічного, функціонального та рентгенологічного обстеження, наведений витяг із медичної карти стоматологічного пацієнта. Так аналіз анамнестичних даних пацієнтів засвідчив, що більше половини раніше зверталися за стоматологічною допомогою, маючи симптоми захворювань пародонта близько 5 років. Об'єктивне обстеження показало наявність глибини пародонтальних кишень більше ніж 5 мм лише у 22,9 % і майже у всіх осіб - рецесії ясен. Рівень гігієни за індексом гігієни О'Лірі у всіх пацієнтів був незадовільний, а індекс кровоточивості ВОР у пацієнтів мав високий показник (до 63,71 %). Показники мікроциркуляції у пацієнтів із ХГП мали вірогідне зниження, як лінійних, так і об'ємних швидкостей кровотоку в мікросудинах пародонта.

*Зауваження.*

1. Результати об'єктивного обстеження пацієнтів слід представляти після аналізу скарг та даних анамнезу.

2. Доцільним була б у розділі деталізована інформація щодо величин втрати епітеліального прикріплення в осіб із ХГП II-III ступеня.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений результатам експериментального обґрунтування застосування комбінованих регенеративних препаратів аутоплазми та гіалуронової кислоти. Ін'єкційне введення аутологічної плазми щурам із експериментальним пародонтитом у віддалені терміни спостереження через 3 тижні сприяло вірогідному зниженню рівня МДА в 1,2 рази в яснах та в 1,4 рази в сироватці крові, збільшенню активності каталази в яснах в 1,3 рази та у сироватці крові в 1,6 разів, що свідчить про нормалізацію процесів в системі вільнорадикального окиснення. У цих умовах відбувалась активація процесу ремоделювання кістки, підтвердженням цього стало вірогідне підвищення активності лужної фосфатази в 2 рази у щелепній кістці. Експериментально підтверджена за даними біохімічних методів дослідження ефективність застосування при моделях пародонтиту як плазмогелю, так і препарату гіалуронової кислоти, але найкращі результати зафіксовані в умовах схеми комбінованого застосування цих засобів, оскільки при цьому підвищуються регенеративні можливості пародонта, покращується стан антиоксидантної системи, метаболічні процеси пародонтальних тканин,

*Зауваження* - недоречно дублювання даних таблиць 4.6, 4.7 у тексті розділу.

Морфологічні зміни в пародонтальному комплексі щурів при застосуванні консервативних та хірургічних регенеративних методик наведені у семи підрозділах п'ятого розділу. Дисертантка описує методику створення децелюляризованої і ліофілізованої амніотичної мембрани людини та надає характеристику експериментальному сумісному використанню власної зазначеної мембрани із плазмою, збагаченою тромбоцитарним факторами росту та гіалуроновою кислотою (ДАМ + PRP + ГК). Зазначено, що вона володіє пластичністю, може рівномірно вистилати дефекти тканин і щільно прилягати



до тканин, не вимагає додаткових витрат в роботі, легка і зручна в експлуатації і може бути використана для відновлення тканин. Загоєння дефекту слизової оболонки альвеолярного відростку при дії ДАМ + PRP + ГК відбувається швидше з високою проліферативною активністю епітелію та сполучної тканини, утворенням значної кількості нових судин. Аналогічні позитивні зміни характерні і для кісткової тканини щелеп в експерименті.

Серія морфологічних досліджень впливу ін'єкційної форми тромбоцитарної аутоплазми на патологічно змінений пародонтальний комплекс тканин щурів констатувала формування нового епітеліального прикріплення, відновлення структури сполучної тканини з багатою кількістю новоутворених судин, стабілізацію кісткової резорбції у віддалені терміни спостереження.

За даними дисертантки, які базуються на морфологічних дослідженнях, плазмгель із тромбоцитарної аутоплазми більше провокує регенерацію колагенових волокон та періодонтальної зв'язки, а препарат гіалуронової кислоти стимулює регенерацію альвеолярної кістки. Найбільш суттєве прискорення процесів загоювання м'яких тканин та регенерацію кістки альвеолярного відростка відбувається під впливом тромбоцитарних факторів росту, гіалуронової кислоти та амніотичної мембрани.

У розділі шостому надана клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування генералізованого пародонтиту при застосуванні консервативних та хірургічних регенеративних методик у динаміці 24 місяців диспансерного спостереження. Результати проведених клініко-функціональних, рентгенологічних та біохімічних досліджень доводять ефективність застосування препаратів аутоплазми та гіалуронової кислоти в комплексному лікуванні пацієнтів з ХГП II-III ступеня. При клінічній оцінці консервативних регенеративних методик лікування в результаті проведеного лікування через 2 роки відбулося зменшення індексу кровоточивості ВОР в 2,9 разів, глибини пародонтальних кишень - на 29 %, ступеня рухливості зубів - на 36,52 %, глибини рецесії ясен - в 1,15 разів, індексу втрати ясеневого прикріплення - в 1,6 раз, ураження фуркації - до 2,8 разів, а також покращення індексу гігієни на

29,95 %. Але найкращі результати позитивної динаміки пародонтологічного статусу досягнуті при одночасному застосуванні консервативних та хірургічних регенеративних методик за рахунок використання під час хірургічного втручання препарату гіалуронової кислоти, який є своєрідним матриксом для утворення кісткової тканини і утримання висоти ясеневого контуру. Виконані дисертанткою біохімічні, функціональні дослідження дозволили підтвердити висновок, що при застосуванні різних препаратів аутоплазми та препарату гіалуронової кислоти у пацієнтів із ХГП II-III ступеня найбільш ефективним виявився комплекс препаратів, який включав плазмогель, гіалуронову кислоту та i-PRF. В той же час аргументовано, що після проведеного хірургічного лікування показники гемодинаміки пародонта у віддаленому терміні спостереження 2 роки, при важкому ступеню запально-дистрофічних уражень без підтримуючої терапії з введенням препаратів аутоплазми ін'єкційно кожні 6 місяців починають погіршуватись.

Зазначені результати засвідчують високу ефективність запропонованої дисертантом тактики курації пацієнтів із ХГП II-III ступеня як у безпосередні, так і віддалені терміни диспансерного спостереження.

*Зауваження до розділу* - опис у тексті розділу індексних показників стану порожнини рота має бути після представлення даних суб'єктивного та об'єктивного клінічного обстеження пацієнтів.

На 20 сторінках розділу «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» наведене деталізоване узагальнення та обговорення виконаних експериментальних, клінічних, біохімічних, функціональних, рентгенологічних досліджень. У розділі узагальнені та інтерпретовані результати високої медичної ефективності в експериментальних й клінічних дослідженнях запропонованої тактики комплексного лікування пацієнтів із ХГП II-III ступеня.

*Зауваження* - при аналізі отриманих власних результатів дослідження було б доцільно провести їх порівняння з описаними в інших наукових літературних джерелах.

Висновки базуються на результатах проведених спостережень,

переконливі, аргументовані. Враховуючи наявний у тексті дисертації вагомий матеріал щодо аналізу особливостей пародонтологічного статусу пацієнтів з важкими формами хронічного генералізованого пародонтиту (перше завдання дисертаційної роботи) бажаний і висновок по отриманим результатам клінічного обстеження хворих за зверненням.

Автореферат повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота вносить вагомий вклад у теоретичну та практичну стоматологію, має важливе значення для патологічної фізіології. Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації не має.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Який характер соматичної захворюваності обстежених пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня?
2. Яким чином об'єктивізували у цифровому форматі рухливість зубів?
3. З якою метою за 2 дні до оперативних втручань на пародонті призначалась антибіотикотерапія пацієнтам?

### **Заключення**

Дисертаційна робота Ганни Олександрівни Вишневської «Патогенетичне обґрунтування регенеративної терапії у комплексному лікуванні осіб з хронічним генералізованим пародонтитом (експериментально-клінічне дослідження)» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що виконано за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія, в якому дисертантка запропонувала теоретичне обґрунтування й практичне вирішення актуальної проблеми сьогодення – підвищення регенеративних можливостей тканин пародонта при лікуванні пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня шляхом розробки та застосування препаратів аутоплазми, володіючих високими регенеративними властивостями у комплексі із хірургічними втручаннями.

За актуальністю та обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю отриманих результатів, адекватністю застосованих методів дослідження, достовірністю та вагомістю сформульованих наукових положень, висновків, практичних рекомендацій дисертація Г.О.Вишневської відповідає вимогам п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів” Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 10.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо докторських дисертацій та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. №40 “Про затвердження вимог до оформлення дисертації”, а дисертантка Ганна Олександрівна Вишневська заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія.

Офіційний опонент –

завідувачка кафедри терапевтичної стоматології

Української медичної стоматологічної академії

доктор медичних наук, професор



ПЕТРУШАНКО Т.О.

