

ВІДГУК

на дисертаційну роботу В.М.Почтар “Патогенетичні аспекти лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою слизової оболонки порожнини рота”, подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 при Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

Актуальність теми. Одними із найбільш складних для діагностики та визначення тактики лікування є хвороби слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Це зумовлено однотипністю клінічних симптомів, подібністю елементів уражень при різній патології СОПР, невизначеністю при цьому питань етіології, патогенезу, що сприяє низькій ефективності етіологічного та патогенетичного лікування пацієнтів із більшістю хвороб слизової оболонки порожнини рота.

У структурі захворювань СОПР понад третину питомої ваги посідає багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ), яка є самостійною патологією організму з ураженням слизової рота. Відсутність єдиної точки зору на причини виникнення зазначеного захворювання, механізми його розвитку, появу уражень СОПР обумовлює неінформативну додаткову діагностику, неякісну терапію хворих, а також неможливість профілактики рецидивів. Тому ґрунтовне експериментально-клінічне дослідження, яке мало за мету підвищення ефективності лікування хворих на багатоформну ексудативну еритему на підставі обґрунтування концепції патогенезу розвитку БЕЕ, методів ранньої діагностики патологічних змін в організмі, можливості прогнозування та профілактики рецидивів хвороби, надзвичайно актуальне, своєчасне і заслуговує на особливу увагу.

Дисертація є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Дослідити механізм лікувально-профілактичної дії фітоадаптогенів при стоматологічній патології» (Шифр АМН.065.07; № ДР 0107U000904); «Дослідити порушення стану тканин ротової порожнини за умов системної

ендотоксинемії та розробити методи їх корекції» (Шифр АМН.081.11; № ДР 0111U000511); «Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту» (Шифр НАМН.092.14; № ДР 0114U000379).

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

У роботі дисертантка вирішувала ряд завдань, а саме аналізувала епідеміологічні дані щодо регіональних епідеміологічних особливостей поширеності багатформної ексудативної еритеми, закономірностей та особливостей її клінічного перебігу, імунного та молекулярно-генетичного статусу хворих. Оцінювалась можливість використання в діагностиці й прогнозуванні перебігу БЕЕ багатфакторного регресійного аналізу генетичних та імунологічних показників хворих. За умов експериментального преднизолонового імунодефіциту досліджувалась динаміка токсико-алергічного, імунно-запального, дисбіотичного процесів слизової оболонки щоби щурів, ефективність їх корекції оральними фітогелями. В експерименті проводилось вивчення ролі ендотеліальної дисфункції у розвитку патологічних змін СОПР і аналізувалась можливість використання ряду біохімічних, імунологічних, молекулярно-генетичних, цитологічних, морфологічних показників в якості маркерів системного запального процесу при реакціях гіперчутливості сповільненого типу. Такі фундаментальні спостереження сприяли розробці системи патогенетичного комплексного лікування різних форм БЕЕ з використанням імуномодуляторів, антиоксидантів, вазоендотеліальних коректорів, циторегенеративних мукозальних гелей, еліксирів. На підставі вивчення клінічних та лабораторних показників перевірена ефективність запропонованої диференційованої терапії хворих із БЕЕ.

Основні наукові положення, розроблені автором, обґрунтовані достатнім обсягом фактичного матеріалу. Виконаний ретроспективний аналіз 882 історій хвороб пацієнтів із БЕЕ трьох лікувально-консультативних

закладів м. Одеси, у поглибленому клініко-лабораторному обстеженні прийняли участь 76 осіб з ББЕ та 20 соматично здорових осіб віком від 17 до 70 років. З метою вивчення патогенезу уражень СОПР різної етіології та обґрунтування застосування системного та місцевого медикаментозного їх лікування виконані експериментальні дослідження на 392 лабораторних тваринах (білі щури та миші).

Застосовані дисертантом епідеміологічні, клінічні, імунологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, гістологічні, гістохімічні, цитологічні, біофізичні методи в експериментально-клінічних спостереженнях є загальноприйнятими, інформативними, визнаними у медицині, фундаментальній і практичній стоматології, адекватними поставленій у роботі меті, задачам.

Ретельна статистична обробка фактичного матеріалу з використанням регресійного аналізу переконливо свідчить про достовірність отриманих результатів, а їх обговорення, висновки та практичні рекомендації дозволяють стверджувати про достатній рівень обґрунтованості сформульованих автором наукових положень, які доповідались на двох міжнародних науково-практичних конференціях, VII Національному конгресі патофізіологів України, двох семінарах «Нові технології в стоматології» (м. Одеса).

За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових робіт, з них 23 статті у фахових ліцензійних виданнях, отримано 2 патенти України на корисну модель, надруковані методичні рекомендації: «Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков» (Київ, 2007); «Применение мукозальных гелей в стоматологии» (Одеса, 2012); «Экспериментальные методы воспроизведения стоматита» (Одеса, 2015).

Опубліковані праці повністю охоплюють всі розділи дисертації.

Результати досліджень впроваджені в клінічну практику консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інститут стоматології та

щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Медичного центру дитячого стоматологічного здоров'я ОНМедУ, відділення стоматології № 3 Університетської клініки ОНМедУ, КУ «Міська стоматологічна поліклініка № 3» м. Одеси, ДУ «Басейнова стоматологічна поліклініка МОЗ України» м. Одеси, Клініки сімейної медицини «Дент Хаус» (м. Одеса), Стоматологічного центру «ОВАСАК» та включені в учбовий процес кафедр терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Наукова цінність та практична значимість роботи.

Пріоритетним у представленому дослідженні є вперше формулювання концепції патогенезу БЕЕ як системної патології з урахуванням ендотеліальної дисфункції у взаємозв'язку з впливом медіаторів запалення на ендотелій і каскаду взаємин макрофагів, цитотоксичних Т-лімфоцитів, тромбоцитів і, як результат, дисрегуляційних порушень імунної системи та адаптаційних механізмів. Доповнено наукові дані про патогенетичні механізми імунозапальних і токсико-алергічних реакцій гіперчутливості сповільненого типу.

Вперше проведений аналіз особливостей регіональної поширеності багатформної ексудативної еритеми, констатовано найбільшу її частоту серед осіб віком 21-30 років, особливо у жінок. Вперше досліджений взаємозв'язок показників імунограми і молекулярно-генетичних маркерів хворих на БЕЕ, доведена їх діагностична значимість. За результатами досліджень дисертантки у 59,5 % хворих часті рецидиви обумовлені змінами генотипу IL17A/G197A, які обтяжують перебіг або зумовлюють розвиток аутоімунного процесу, що може бути прогностичним критерієм прогнозування ефективності лікування і ризику розвитку ускладнень.

Виконане дисертанткою імунологічне обстеження хворих БЕЕ виявило два варіанти перебігу захворювання по гіпо- та гіперергічному типу імунологічної реактивності організму, що зумовило обґрунтування диференційованого патогенетичного лікування. Запропоновано алгоритм

прогнозування у пацієнтів з БЕЕ тяжкості перебігу, хронізації запального процесу, а також розвитку аутоімунного запалення. Проведені молекулярно-генетичні дослідження показали, що понад 50-80 % обстежених хворих з БЕЕ мають генотипи мутантних алелів генів TRL-2, IL17A/G197A, GSTM1/+(0), VEGFA/C634G, TP53/Pro72Arg.

Вперше при моделюванні у тварин гіперчутливості сповільненого типу визначена патогенетична роль ендотеліальної системи в розвитку імунологічного запалення. Дослідження дисертантки на 12-и експериментальних моделях стоматиту у щурів обґрунтували закономірності розвитку системної запальної реакції і дисбіотичних порушень на введення будь-якого ксенобіотику, що є важливим фактором при обґрунтуванні патогенетичної їх корекції. Деклараційними патентами захищені пріоритетність оцінки дисбактеріозу порожнини рота, а також спосіб моделювання дисбіозу.

Експериментально-клінічні дослідження дозволили обґрунтувати патогенетичне лікування хворих на БЕЕ в залежності від гіпо-, гіперреактивного показника типу імунної відповіді організму з токсико-алергічною та інфекційно-алергічною формами БЕЕ. Реалізація такого диференційованого підходу у лікуванні сприяла нормалізації показників стану ротової рідини, пародонта, загалом СОПР, імунологічного статусу хворих. Тому дану дисертаційну роботу слід визнати науково обґрунтованою і практично значимою, що відповідає запиту теоретичної та практичної стоматології.

Оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту та оформлення роботи.

Дисертаційна робота В.М.Почтар викладена літературною українською мовою на 331 сторінці принтерного тексту, основний обсяг дисертації представлений на 290 сторінках. Вона складається із переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали і методи

досліджень”, чотирьох розділів власних досліджень, розділу “Аналіз і узагальнення отриманих результатів”, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація має два додатки. Робота ілюстрована 71 таблицею, 32 рисунками.

Вступ дисертації конкретно, достатньо повно і логічно розкриває актуальність теми дослідження, мету і завдання, наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, особистий внесок автора у виконання даного дослідження, впровадження та апробацію дисертаційних матеріалів, повноту їх викладення в опублікованих працях. Всі складові вступу сформульовані ґрунтовно. Наявне зауваження до мети роботи. В авторському викладенні – це «розробка та клініко-експериментальне обґрунтування нової патогенетично спрямованої концепції лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою, яка передбачає застосування додаткових методів діагностики та використання імунологічних модуляторів, антиоксидантів, вазоендотеліальних коректорів, цито-регенеративних мукозальних гелів і еліксирів». Словосполучення «розробка концепції» не є адекватним до виконаного дослідження, доцільніше – «підвищення ефективності прогнозування та лікування...», тим більш, що концепція лікування не може «передбачати застосування додаткових методів діагностики» (вона повинна базуватись на всебічному обстеженні та якісній діагностиці).

Огляд літератури “Патогенез, діагностика і лікування багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота» викладений на 30 сторінках і містить шість підрозділів, в яких досить якісно проаналізовані питання етіології, клінічних проявів, імунопатогенезу БЕЕ, роль факторів ендотеліальної дисфункції, дисбіозу, генетичної детермінованості у виникненні та розвитку стоматологічної патології, сучасні підходи до лікування БЕЕ. Зміст повністю розкриває назву даного розділу та відповідає характеру дисертаційного дослідження. Написаний він лаконічно, грамотно,

легко сприймається і свідчить про достатню поінформованість автора по даній науковій тематиці, вміння критично аналізувати літературні джерела.

Зауваження до розділу: бажані заключні перехідні висновки по кожному із підрозділів; можливо більш доцільним було виділення окремого останнього підрозділу 1.6 Сучасні підходи до лікування хворих на багатформну ексудативну еритему; не має необхідності у назвах наявних підрозділів 1.5, 1.6 зазначати БЕЕ, оскільки їх зміст свідчить про відсутність інформації щодо зв'язків дисбіозу організму, поліморфізму генів із виникненням та розвитком БЕЕ (це по суті і є предметом даного дисертаційного дослідження); не зовсім коректне чисельне цитування літературних джерел для одного речення-заключення (17 джерел на с. 33, 36 джерел на с. 43).

Другий розділ “Матеріали і методи досліджень” має три підрозділи, які логічні за змістом і характеризують обсяг та характер виконаних епідеміологічних, клінічних, молекулярно-генетичних, лабораторних, експериментальних спостережень. Зауважень до розділу не має.

У третьому розділі дисертації на 57 сторінках представлені дані вивчення регіональної поширеності багатформної ексудативної еритеми, особливостей її клінічного прояву, лабораторного, молекулярно-генетичного обстеження хворих на БЕЕ. Так у пацієнтів лікувальних закладів Одеського регіону багатформна ексудативна еритема за поширеністю посідає четверте місце (8,16%) серед захворювань СОПР, переважно в осіб 21-30 років (22,15 %) та в 1,5 рази частіше у жінок, ніж у чоловіків. За даними дисертантки 51,06 % хворих на БЕЕ мають токсико-алергічну форму, 48,94 % – інфекційно-алергічну (герпесасоційовану). Заслуговеє на інтерес і має велику практичну значимість запропонований алгоритм обстеження пацієнтів із БЕЕ, структурована інформація щодо диференціальної між- та внутрішньосиндромної діагностики. При виконанні імунологічного обстеження хворих БЕЕ у динаміці перебігу захворювання за критерієм відмінностей прояву імунопатологічних синдромів після отримання

результатів перших імунограмм дисертанткою зареєстровано гіпо- та гіперергічний типи імунологічної реактивності організму обстежених хворих, наданий їх деталізований опис. Доведено, що при гіперергічному перебігу БЕЕ в стадії ремісії зниження процентного вмісту Т-цитотоксичних супресорів (CD3 + CD8 +) у 2,7 рази і збільшення ІРІ в 3,4 рази може бути прогностичною ознакою хронізації запального процесу. Підвищення активності еластази (в 4,2 рази), рівня МДА (в 3,2 рази) в ротовій рідині, проникності СОПР (істотне забарвлення ясен на довжині хвиль 620-700 нм) стало підтвердженням системного запалення в порожнині рота у пацієнтів з БЕЕ. В той же час зростання у них в 7,7 рази активності уреазы і в 15 разів ступеня дисбіозу при зниженій активності лізоциму засвідчило про істотне порушення мікробіоценозу з пригніченням показників неспецифічного антимікробного захисту порожнини рота. В якості одного із критеріїв ступеня тяжкості перебігу БЕЕ за результатами виконаного дослідження запропоновано вивчення середнього обсягу тромбоцитів, середнього об'єму еритроцитів і ширини розподілу еритроцитів за об'ємом.

Вперше проведені у хворих на БЕЕ молекулярно-генетичні дослідження показали, що понад 50-80% обстежених мають генотипи мутантних алелів генів TLR2 (A/a), IL17A (G/A і A/A), GSTM1 (0), VEGF A / C634G (C/G + G/G), TP53 / Pro72Arg (C/T і T/T), відповідальних за розвиток аутоімунного запалення, детоксикацію, ремоделювання судин, що може слугувати тісному зв'язку асоціації поліморфізму зазначених генів із розвитком БЕЕ. Зазначені клініко-лабораторні спостереження засвідчили перспективність аналізу для успішної діагностики, визначення тяжкості перебігу й ефективності лікування хворих на БЕЕ проведення діагностики поліморфізму генів, відповідальних за стан вродженого імунітету (TLR2 / Arg753Gln, TLR4 / Thr399Ile, IL17A / G197A), процесів детоксикації ксенобіотиків (CYP1A1 / A1506G, GSTM1), стан антиоксидантного захисту (GPX-1 / Pro198Leu), генів, що регулюють ендотеліальну систему (eNOS3 / 4B / 4A), відтворення і зростання кровоносних судин (VEGF A / C634G), а

також регуляцію процесу апоптозу (TP53 / Pro72Arg). Застосований у роботі системний регресійний аналіз взаємозв'язку імунологічних показників, загального аналізу крові та молекулярно-генетичних маркерів дозволив виділити найбільш значущі показники, які характеризують відхилення співвідношення CD3+ CD4+ / CD3+ CD8+ від норми: ген IL17A /G197F (100 %), циркулюючі імунні комплекси (37,79 %), NK-клітини (28,97 %), окислювальна інтенсивність моноцитів (24,83 %). Найбільш достовірним показником, який максимально описує варіацію CD3 + CD4 + / CD3 + CD8 +, є показник лімфоцитів як сам по собі, так і в сукупності з тромбоцитами.

Зауваження до розділу: аналізуючи на с.79 структуру хвороб та ушкоджень СОПР у мешканців Одеського регіону наводяться дані щодо 15,42% поширеності інфекційних хвороб, але не має уточнення про яку саме патологію йде мова (первинну, симптоматичну та ін.); у запропонованому алгоритмі обстеження пацієнтів із БЕЕ клінічні методи за черговістю виконання повинні бути попереду додаткового обстеження, тому пункти 4-7 слід визначити як 1-4, а також прийняти до уваги клінічну об'єктивну оцінку загального стану організму та шкіри.

Розділ 4 «Експериментальна оцінка ефективності імунобіологічних засобів при моделюванні стоматиту» містить у чотирьох підрозділах деталізовану інформацію про характер змін маркерів запалення, мікробного обсіменіння, неспецифічного антимікробного захисту в слизовій оболонці порожнини рота щурів при експериментальних моделях стоматиту, мукозопротекторну ефективність у цих умовах про-, пре- і синбіотиків при місцевому і внутрішньошлунковому застосуванні, а також оральних фітогелей та препарату «Квертулін» при експериментальному імунодефіциті. Дисертантом констатовано, що за виразністю маркерів запалення в слизовій оболонці щоки щурів першість має лінкоміцинова модель, яка сприяє розвитку дисбіозу в порожнині рота, тоді як за характером мікробного обсіменіння і неспецифічного антимікробного захисту в слизовій оболонці щоки експериментальних тварин, насамперед, привертають увагу алоксанова,

ендотоксинова і цукрова моделі. Найбільші патологічні зміни в СОПР щурів викликали перекисна і цукрова моделі стоматиту, основними патогенними факторами яких є зміни вуглеводного обміну і вплив мікробних токсинів. Дисертаційними дослідженнями доведено, що препарати про-, пре- і синбіотиків при місцевому застосуванні у вигляді зрошень і внутрішньошлунковому введенні істотно знижують рівень всіх маркерів запалення і активують антиоксидантну систему. Істотних відмінностей в лікувальній дії про-, пре- і синбіотиків не відзначено, що дає підставу рекомендувати використання пребіотиків, що стимулюють ріст власних пробіотичних бактерій слизової оболонки порожнини рота, як доступніших і досить ефективних препаратів.

Виявлено також, що ступінь дисбіозу в слизовій оболонці щоки щурів при експериментальному преднізолоновому імунодефіциті збільшується в 4 рази, а застосування при цьому «Квертуліну» знижує в 2 рази даний показник. Призначення «Квертуліну» підвищує активність лізоциму на 69,2 %, знижує на 11% активність еластази і на 14% ТБК-активних продуктів, підвищуючи рівень неспецифічного імунітету і стабілізуючи запальний процес.

В якості зауваження до розділу слід зазначити доцільність представлення опису матеріалів експериментальних досліджень та ходу їх проведення у розділі 2 «Матеріали та методи досліджень».

Оцінка ефективності впливу різних схем лікування на стан слизової оболонки порожнини рота щурів при моделюванні гіперчутливості сповільненого типу наведена на 44 сторінках розділу 5. Експериментальними дослідженнями показано, що маркерами дисфункції ендотелію при розвитку гіперчутливості сповільненого типу є підвищення рівня ендотеліну-1 в крові на 43,9%, більш ніж в 2 рази кількості десквамованих з інтими кровоносних судин ендотеліальних клітин, в 2,9 рази - кількості ендотеліоцитів в вираженій стадії апоптозу. Проведена в експерименті корекція гіперчутливості сповільненого типу виявила, що

найбільш ефективним є комплексний підхід (преднізолон + солкосерил), що дозволяє посилити репарацію епітеліоцитів, поліпшити їх диференціювання, нормалізувати стан ендотелію і біохімічні показники сироватки крові тварин.

6-й розділ дисертації присвячений клінічній та клініко-лабораторній оцінці ефективності лікування хворих БЕЕ з гіпо- та гіперреактивним імунним профілем. Обґрунтований та запропонований диференційований патогенетично орієнтований підхід до лікування дозволив скоротити терміни загоєння та відновлення СОПР у хворих на БЕЕ в 2,9 рази при використанні циклоферону з солкосерилом і в 3,3 рази при використанні преднізолону з солкосерилом, підвищити неспецифічну резистентність порожнини рота, зменшити інтенсивність запального процесу і оксидативного стресу, нормалізувати мікробіоциноз порожнини рота, функціональний стан мікрокапілярного русла та порушений клітинний метаболізм, що свідчить про високу ефективність запропонованого комплексного лікування. Важливо, що препарат «Солкосерил» показаний для застосування, як вазоендотеліальний коректор та препарат, що поліпшує метаболізм епітелію СОПР, процеси репарації та регенерації пошкоджених тканин у хворих як при токсико-алергічній, так і при інфекційно-алергічній формах БЕЕ. У випадку імунодефіцитної форми БЕЕ базова терапія повинна містити комбінацію інтерферона і солкосерила, а при гіперактивній імунологічній реактивності – комбінація препаратів «Преднізолон» і «Солкосерил». Для місцевої терапії в фазі гідратації за даними автора рекомендовано використовувати, додатково до базової схеми, для корекції дисбіотичних порушень СОПР зубного еліксиру «Лізомукоїд» і в фазі дегідратації – циторегенеративного мукозального гелю «Квертулін».

Розділ «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» на 26 сторінках містить узагальнення проведених епідеміологічних, експериментально-клінічних, лабораторних досліджень, які дозволили запропонувати не тільки алгоритм клініко-лабораторного обстеження хворих на БЕЕ, а й напрямки диференціальної діагностики, логічно обґрунтувати не тільки

диференційований підхід до комплексної терапії різних форм БЕЕ, а й індивідуалізовані лікувально-профілактичні заходи кожному пацієнту, орієнтуючись на ступінь тяжкості БЕЕ, стан загального та місцевого імунітету, стадію розвитку запального процесу. Заслуговує на особливу увагу схема патогенезу багатоформної ексудативної еритеми, яка є дійсно пріоритетною на даному етапі розвитку теоретичної та практичної стоматології. Зауваження до розділу: бажано було б співставити отримані результати клініко-лабораторної ефективності авторських підходів до лікування хворих БЕЕ із відомими на тепер літературними науковими даними; недоречними є викладення у тексті розділу характеристик методик застосованих експериментальних досліджень та клінічних спостережень.

Висновки та практичні рекомендації базуються на отриманому фактичному матеріалі, переконливі, аргументовані.

Автореферат повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Загалом, дисертаційна робота має важливе наукове і практичне значення для клінічної та теоретичної медицини, і, зокрема, стоматології, дерматології, патологічної фізіології, генетики. Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації не має.

В плані дискусії дисертанту необхідно дати пояснення на ряд питань:

1. За якою класифікацією хвороб СОПР сформульований діагноз багатоформна ексудативна еритема слизової оболонки порожнини рота?
2. Як розраховувалася інтегральна оцінка показників запалення та дисбіозу при експериментальному стоматиті?
3. Чому для моделювання гіперчутливості сповільненого типу обрані саме дві групи тварин – миші та щури?
4. Що мається на увазі під профілактичними заходами для хворих БЕЕ (с. 269)?

Заклучення

Дисертаційна робота В.М. Почтар "Патогенетичні аспекти лікування

хворих з багатомформною ексудативною еритемою слизової оболонки порожнини рота” є завершеним самостійним науковим дослідженням, що виконано за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія, в якому дисертант запропонувала нове вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності лікування хворих на багатомформну ексудативну еритему за рахунок встановлення закономірностей і механізмів її розвитку, підвищення якості діагностики та ефективності комплексного індивідуально орієнтованого патогенетичного лікування.

За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною значимістю, адекватністю застосованих методів дослідження, достовірністю та вагомістю розроблених наукових положень, висновків, практичних рекомендацій дисертація В.М. Почтар 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, а дисертантка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія.

Офіційний опонент –

завідувачка кафедри

терапевтичної стоматології ВДНЗ України

“Українська медична стоматологічна академія”

доктор медичних наук, професор

 ПЕТРУШАНКО Т.О.

