

## **ВІДГУК**

### **офіційного опонента,**

доктора медичних наук, професора кафедри дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Біденко Наталії Василівни на дисертаційну роботу Іськів Мар'яни Олегівни

### **" Обґрунтування застосування тканинних модуляторів для пластики м'яких тканин у пацієнтів з рецесією ясен (клінічно-експериментальне дослідження)",**

подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 61.051.08 при Державному вищому навчальному закладі «Ужгородський національний університет» МОН України

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія

### ***Актуальність теми дисертації.***

Рецесія ясен на сьогодні є суттєвою проблемою стоматології, зважаючи на досить високу її поширеність, що зростає з віком (від 8-10 % у молодих пацієнтів до 80-95 % у осіб середнього та старшого віку), а також на складність лікування даного стану та необхідність при його здійсненні тісної кооперації фахівців-стоматологів різного профілю. Не є остаточно визначеною також проблема сутності даного стану, досі дискутується питання про те, чи є атрофія тканин пародонта, що проявляється клиновидним або овальним за формою зниженням висоти ясен з вестибулярної поверхні і оголенням кореневої частини зуба без ознак запалення, захворюванням, чи є морфологічно обумовленою зміною структури пародонта, спровокованою різними факторами. Більшість дослідників вказують також на невизначену етіологію захворювання, відзначаючи дистрофічний характер патології. Було запропоновано низку класифікацій рецесії ясен, а також різноманітні методи її лікування в залежності від провідних етіопатогенетичних чинників. Для ліквідації рецесії ясен в основному застосовуються хірургічні методики, можливості консервативного лікування обмежені, саме тому особливий інтерес можуть викликати дослідження, присвячені консервативному застосуванню препаратів пластикостимулювальної дії при даному стані.

У зв'язку з вищезазначеним, тему для дослідження, обрану дисертантом М.О.Іськів та її науковим керівником, доктором медичних наук професором

О.В.Авдеевим, слід визнати актуальною.

***Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.***

Представлена на розгляд дисертація М.О.Іськів є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Обґрунтування застосування лікарських засобів і розпрацювання оптимальних методів для профілактики, лікування та реабілітації хворих з одонтопародонтальною патологією» (державна реєстрація № 0110U002154) та кафедри дитячої стоматології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України «Вивчення метаболічного гомеостазу організму при захворюваннях органів ротової порожнини у осіб різного віку та оптимізація їх лікування і профілактики» (державна реєстрація № 0116U004146). Здобувач є співвиконавцем даних тем.

***Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження.***

Автором розроблено та апробовано новий метод моделювання рецесії ясен у експериментальних тварин, який було використано в даній науковій роботі, а також може бути рекомендований до використання в інших дослідженнях, що стосуються подібної тематики (С. 72). Доведено, що підслизове введення досліджуваних тканинних модуляторів у піддослідних тварин не викликало формування в ділянці локалізації препаратів конгломератів гелю або розчину, їх інкапсуляцію або розвиток запалення, що дозволило зробити висновок про можливість їх багаторазового введення в одну анатомічну ділянку та використання з метою лікування рецесії ясен (С. 75-80). Виявлено збільшення кількості та активності фібробластів, формування пучків колагену, покращення ангиогенезу, що сприяло потовщенню субепітеліального шару при введенні тканинних модуляторів у піддослідних щурів (С. 80-84). Автором вперше вивчено інтенсивність рецесії ясен у пацієнтів з різним біотипом тканин пародонта та доповнено і уточнено наукові дані про пародонтологічний та гігієнічний статус даного контингенту хворих (С. 112). За допомогою клінічних, параклінічних досліджень та вивчення динаміки біохімічних показників ротової рідини доведена ефективність застосування препаратів пластикостимулювальної дії та їх комплексів при лікуванні рецесії ясен (С. 136).

### ***Теоретичне і практичне значення одержаних результатів.***

Сукупність представлених у дисертації даних стосовно причин виникнення рецесії ясен, її інтенсивності з урахуванням біотипу тканин пародонта, пародонтологічного і гігієнічного статусу порожнини рота дозволяє здійснювати диференційований підхід до лікування описаного стану ясен із усуненням рецесії за допомогою тканинних модуляторів з пластикостимулювальним ефектом. Результати дослідження стали основою для створення патентів України, присвячених розробці та застосуванню засобу на основі гіалуронової кислоти для лікування початкових ступенів рецесії ясен. Отримані результати дослідження можуть бути впроваджені у практику діагностики та лікування в стоматологічних закладах України.

Основні наукові та практичні положення дисертаційної роботи запроваджено в навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології Національної медичної академії імені П.Л. Шупика, кафедри терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і у практичну діяльність стоматологічних поліклінік міст Львова та Луцька.

### ***Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.***

Мета дослідження, поставлена автором дисертації, повністю реалізована завдяки виконанню низки завдань. Сформульовані завдання в повному об'ємі відображають напрямок дослідження для досягнення поставленої мети.

В ході виконання роботи здійснювався комплекс експериментальних, морфологічних, клінічних, біохімічних, математико-статистичних досліджень. Експериментальні та морфологічні дослідження були виконані згідно з сучасними апробованими методиками, були повністю дотримані вимоги Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвала Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) та етичний кодекс Ради міжнародних медичних організацій „Міжнародні рекомендації для проведення медико-біологічних досліджень із застосуванням тварин”. Було отримано

достовірні результати, які дозволили зробити обґрунтовані висновки стосовно впливу різних пластикостимулювальних засобів при їх ін'єкційному введенні в тканини порожнини рота піддослідних тварин.

До клінічних досліджень було включено 204 особи віком від 20 до 55 років. При обстеженні та лікуванні пацієнтів забезпечені усі заходи стосовно безпеки здоров'я людей та дотримання морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації, конвенції ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України. Для обстеження пацієнтів використовувались сучасні методи, підходи, індекси, що дозволяють всебічно охарактеризувати стан порожнини рота в цілому та ступінь рецесії ясен зокрема, а також оцінити їх зміни в процесі проведення лікувально-профілактичних заходів. Кількість обстежених є достатньою для отримання достовірних результатів.

Сформульовані автором висновки в цілому відповідають меті та завданням дослідження і є логічним підсумком всієї дисертаційної роботи, виконаної на достатньому методичному рівні. Методики дослідження, представлені в роботі, можуть бути відтворені і повністю корелюють з метою та завданнями дослідження. Результати дисертаційного дослідження носять об'єктивний характер, мають певний елемент новизни і можуть бути використані в клінічній практиці.

### ***Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті.***

За результатами дисертаційного дослідження М.О.Іськів опубліковано 15 праць: 1 – в міжнародному наукометричному виданні, 6 – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 5 тез у матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 3 патенти України на корисну модель. Об'єм публікацій та повнота викладення матеріалів дисертації в статтях автора відповідає вимогам щодо процедури здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук в Україні.

В авторефераті дисертації знайшли відображення найбільш суттєві результати дисертаційного дослідження. Його зміст та форма відповідають вимогам ДАК України.

### ***Структура і зміст дисертації.***

Дисертація М.О.Іськів викладена українською мовою на 219 сторінках друкованого тексту формату А4 (172 сторінки основного тексту) і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків. Перелік використаної літератури містить 287 найменувань, з них 174 – кирилицею та 113 – латиницею. Робота проілюстрована 25 таблицями і 53 рисунками.

**Вступ** дисертації містить матеріали, що обґрунтовують актуальність теми, мету та завдання наукового дослідження. Об'єкт, предмет, основні методи дослідження та зв'язок роботи з державними науковими програмами визначено автором в чіткій, лаконічній формі. Достатньо представлені наукова новизна та значення результатів для теоретичної і практичної медицини. Докладно означено особистий внесок дисертанта, надано перелік публікацій за темою роботи і характер апробації результатів.

**Огляд літератури** складається з двох підрозділів, присвячених етіології та патогенезу рецесії ясен, а також лікувальному впливу тканинних модуляторів при захворюваннях тканин пародонта. Проведено ґрунтовний аналіз проблеми рецесії ясен у пацієнтів різного віку, чинників, що зумовлюють її розвиток, сучасних поглядів на суть даної проблеми та класифікацій, розроблених для даного стану ясен. В підрозділі, присвяченому застосуванню тканинних модуляторів при захворюваннях тканин пародонта, чільне місце відведене властивостям, механізму дії препаратів на основі гіалуронової кислоти та методам їх застосування у медицині та зокрема в стоматології. Розглянуто також основні методи лікування рецесії ясен та їх ефективність згідно з результатами проведених різними вченими досліджень.

В цілому огляд літератури свідчить про достатній ступінь обізнаності автора стосовно питань, пов'язаних з темою дисертації.

*Зауваження до розділу.* Зважаючи на тему, мету і завдання дослідження, в

другому підрозділі варто було би спершу зупинитись на різних методах лікування рецесії, їх ефективності (чи неефективності), і лише потім – на огляді різних видів пластикостимулювальних засобів, структурувавши їх за складом і властивостями, а також акцентувати їх застосування саме у стоматології, зокрема при захворюваннях тканин пародонта.

Розділ «**Матеріал і методи дослідження**» складається з восьми підрозділів і включає докладний опис експериментальних, гістологічних та біохімічних досліджень на піддослідних тваринах, загальну характеристику хворих з рецесією ясен, представлення та описання клінічних методів обстеження пацієнтів, дослідження процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту ротової рідини, а також статистичних методів дослідження. Розділ демонструє використання автором спектру сучасних та адекватних методів, що дозволяють досягнути поставленої мети роботи. Розділ добре проілюстрований, інформація достатньо деталізована.

*Зауваження до розділу.* В розділі варто було би докладніше обґрунтувати обрання для дослідження в експерименті саме вказаних препаратів, а також пояснити, чому для контролю ефективності їх застосування з усіх можливих біохімічних показників обрали саме маркери перекисного окиснення ліпідів.

Власні дослідження представлені в матеріалах 3, 4 і 5 розділів дисертації, де висвітлено результати експериментальних, гістологічних, біохімічних, клінічних та математико-статистичних досліджень, обґрунтування вибору запропонованого методу лікування рецесії ясен та визначення його ефективності у віддалені періоди. Всі дані дослідження знайшли відображення в публікаціях автора роботи, перелік яких подано окремим списком, а посилання на окремі публікації - в кінці кожного з розділів.

**Третій розділ** присвячений експериментальному обґрунтуванню методу лікування рецесії ясен, а саме - моделюванню рецесії ясен у тварин та експериментальному дослідженню пластикостимулювального ефекту тканинних модуляторів і ефективності дії різних препаратів та їх композицій для контурної пластики маргінального краю ясен у щурів. У експериментальних тварин проводились гістологічні та біохімічні дослідження. Цінним надбанням автора є

розробка експериментальної моделі рецесії ясен, що дозволила надалі дослідити вплив різних пластикостимулювальних засобів при їх ін'єкційному введенні в експерименті. Для проведення експериментальних досліджень автором обрано шість пластикостимулювальних засобів різного складу і механізму дії, більшість з яких була на основі гіалуронової кислоти – «Гіалуформ мезоліфт», «Колеласт комплекс», «Акваліфт», «Сюрджідерм», «Hyadent BG», комплекс, що складався з «Гіалуформ мезоліфт» та «Акваліфт». Було виявлено, що препарат «Гіалуформ мезоліфт» сприяв збільшенню субепітеліального шару із рівномірним стоншенням епітеліального шару або із його заглибленням у власну пластинку; «Колеласт комплекс» та «Акваліфт» сприяли збільшенню кількості оксифільних колагенових волокон і судин, навколо яких були зосереджені клітинні елементи сполучної тканини; після введення препарату «Сюрджідерм» у підслизовій основі, між пучками колагенових волокон, збільшувалась кількість основної аморфної речовини, розширювались судини; після введення «Hyadent BG» спостерігалась велика кількість клітинних елементів у власній пластинці, серед яких переважали фібробласти, товсті пучки колагенових волокон з інтенсивною оксифілією і збільшення аморфної речовини у підслизовій основі. Після введення усіх досліджуваних препаратів не діагностували негативних місцевих реакцій організму, утворення конгломератів гелю чи розчину, їх інкапсуляції, що дозволило надалі застосовувати ці препарати для лікування експериментальної рецесії ясен.

При визначенні ефективності дії різних препаратів і їх композицій для контурної пластики маргінального краю ясен у щурів було виявлено, що введення щурам у слизову оболонку ін'єкцій різних груп лікарських засобів за експериментальної рецесії сприяє формуванню та інтенсифікації утворення колагенових та еластичних волокон, проте найкращий ефект спостерігався при застосуванні таких препаратів, як «Гіалуформ мезоліфт», «Hyadent BG», комплекс «Гіалуформ мезоліфт» і «Акваліфт». Їх введення стимулювало ріст фібробластів, покращувало формування щільних пучків колагенових волокон та забезпечувало нормальне функціонування кровоносної системи. Цей висновок підтвердили результати вивчення біохімічних змін: при корекції експериментальної рецесії ясен за впливу пластикостимулювальних препаратів спостерігалось зниження у

гомогенатах ясен щурів вмісту малонового діальдегіду (МДА) та активності лужної фосфатази на тлі збільшення активності каталази, особливо виразне після застосування препаратів „Nyadent BG” та комплексу «Гіалуформ мезоліфт» і «Акваліфт», що підкреслило їх мембранопротекторну дію та підтвердило можливість застосування даних препаратів при ураженнях слизової оболонки ясен. Розділ дуже добре проілюстрований макро- і мікрофотографіями та діаграмами.

*Зауваження до розділу.* В розділі варто було би чіткіше окреслити і логічно пояснити відмінності морфологічної картини після застосування різних препаратів.

У **четвертому розділі** представлені результати клінічного дослідження та індексної оцінки тканин пародонта у хворих з рецесією ясен. Проаналізовано та згруповано причини, що призвели до такого стану, виявлено, що найбільша поширеність рецесії ясен (41,18 % оглянутих) мала місце у осіб з генералізованим пародонтитом, друге місце за частотою посідало ортодонтичне лікування. Цікавим і відносно новим виявилось вивчення показників рецесії ясен у пацієнтів з різним біотипом ясен. Було встановлено превалювання біотипу пародонта A1-Thin S у осіб з рецесією ясен, яка характеризувалась більш інтенсивним ураженням тканинних структур, ніж при кластерній приналежності до біотипів пародонта A2-TS та B-TF. З'ясовано також, що при тяжкому ступені рецесії ясен дані пародонтологічних, гігієнічних індексів та значення індексів гіперестезії зубів були достовірно вищими, ніж при легкому та середньому ступені тяжкості рецесії ясен. Представлена в розділі інформація по суті являє собою алгоритм дослідження пацієнтів з рецесією ясен і може бути надалі рекомендована для застосування в практичній стоматології. Розділ проілюстрований фотографіями варіантів клінічної картини рецесії ясен, а також діаграмами і таблицями, що наочно демонструють результати дослідження.

*Зауваження до розділу.* Можливо, даний розділ прикрасили би результати кореляційного аналізу отриманих показників, зважаючи на їх взаємозв'язок.

**П'ятий розділ** присвячений вивченню ефективності застосування препаратів пластикостимулювальної дії у лікуванні хворих з рецесією ясен. В розділі представлено наочну і достатньо вичерпну схему лікувально-профілактичних заходів у хворих з рецесією ясен. Було доведено, що застосування на етапі підтримуючої терапії препарату гіалуронової кислоти «Nyadent BG» при лікуванні



рецесії ясен шляхом його ін'єкційного введення в слизову оболонку сприяло покращенню клінічного стану тканин пародонта досліджуваних, що підтверджувалось динамікою пародонтологічних, гігієнічних індексів, зменшенням гіперестезії зубів. Нормалізація стану пародонта спостерігалась у достовірно більшій кількості випадків порівняно з контрольною групою пацієнтів, відсутніми були негативні наслідки лікування. Ефективність лікування у пацієнтів основної групи підтверджувалась також покращенням показників перекисного окислення ліпідів у ротовій рідині – зменшенням вмісту малонового діальдегіду, підвищенням активності каталази, що свідчило про зменшення мембраноруйнівних процесів та збільшення антиоксидантного захисту. Розділ проілюстрований фото пацієнтів до і після лікування, а також достатньою кількістю діаграм і таблиць.

*Зауваження до розділу.* До розділу варто було би включити більш якісні і наочні фото клінічних випадків з їх описанням, а також з результатами рентгенологічного обстеження. Варто було би докладніше пояснити, як конкретно методика і кратність введення препарату залежала від біотипу ясен, віку пацієнта тощо. Автор мала би уточнити, за якими конкретно критеріями визначались нормалізація і покращення у досліджуваних пацієнтів. Не пояснюються також можливі причини змін низки показників в основній та контрольній групах.

Аналіз та узагальнення результатів власних досліджень представлений в **заключному розділі** дисертації. Автор підсумовує отримані дані і підводить читача до обґрунтованих висновків.

**Висновки** дисертації ґрунтуються на матеріалах власних досліджень, логічно пов'язані з метою, завданнями і змістом роботи,

Список літератури, яка використовувалась при написанні дисертації, представлений у алфавітному порядку, спочатку 174 найменування кирилицею, потім - 113 латиницею.

Дисертація та автореферат написані українською мовою. Зміст автореферату відповідає змісту дисертації, відображає основні положення, висновки та практичні рекомендації роботи у повному обсязі.

Наведені при аналізі розділів дисертаційної роботи зауваження не є принциповими і не зменшують науково-практичну цінність дисертації.

Разом з тим, в аспекті проведення наукової дискусії виникає декілька питань до автора:

1. Чому для контролю ефективності лікування серед біохімічних показників було обрано саме маркери перекисного окислення ліпідів?
2. Чим пояснюється вибір застосовуваних в експерименті препаратів?
3. Застосування пластикостимулювальних препаратів у пацієнтів з рецесією ясен – це лікування чи більше профілактика прогресування рецесії і призупинення процесу? Наскільки відбувається відновлення тканини ясен?
4. Які засоби, предмети і методи індивідуальної гігієни рекомендувались даній категорії пацієнтів?
5. За рахунок чого в основній групі пацієнтів зменшувалась втрата епітеліального прикріплення?
6. За якими критеріями визначались результати клінічної оцінки стану тканин пародонта (нормалізація і покращення)?

***Відповідність дисертації встановленим вимогам.***

Дисертаційна робота Іськів Мар'яни Олегівни на тему: «Обґрунтування застосування тканинних модуляторів для пластики м'яких тканин у пацієнтів з рецесією ясен (клінічно-експериментальне дослідження)», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія, є закінченою самостійною науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному науковому рівні, в якій представлене нове вирішення актуального питання сучасної стоматології: обґрунтування застосування тканинних модуляторів при лікуванні рецесії ясен. За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичним значенням дисертація Іськів Мар'яни Олегівни на тему «Обґрунтування застосування тканинних модуляторів для пластики м'яких тканин у пацієнтів з рецесією ясен (клінічно-експериментальне дослідження)» відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. за №567 (зі змінами, внесеними

згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 і № 1159 від 30.12.2015 р.) та Наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

**Офіційний опонент,**

доктор медичних наук, професор кафедри  
дитячої терапевтичної стоматології та  
профілактики стоматологічних захворювань  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця, м. Київ

Н.В.Біденко



Взяв участь у спец разі Д.В.О.О.О.  
25.11.2019р.

Вісний секретар  
Д.В.О.О.О., проф

Д.В.О.О.О.