

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Хатту Вікторії Віталіївни «Інтра- та постопераційна профілактика ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації» представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – стоматологія.

### Актуальність роботи

У сучасній медичній науці проблема відновлення цілісності кісткової тканини в умовах скомпрометованого гомеостазу посідає одне з центральних місць. Дисертаційна робота присвячена вирішенню нагального питання щелепно-лицевої хірургії – оптимізації репаративного остеогенезу після видалення зубів, що ускладнене наявністю хронічних осередків інфекції та загальним зниженням реактивності організму.

Дисертантка вірно акцентує увагу на тому, що патологічні зміни кісткової тканини (периапікальні деструкції, кістозні утворення) створюють несприятливий фон для загоєння, суттєво підвищуючи ризик розвитку гнійно-запальних ускладнень та формування неповноцінного регенерату. Аналіз фахової літератури, проведений авторкою, демонструє, що традиційні остеопластичні матеріали на основі колагену, гідроксиапатиту чи трикальційфосфату, попри високі остеокондуктивні характеристики, мають обмежений терапевтичний потенціал в умовах оксидативного стресу та бактеріальної контамінації, що супроводжують хронічне запалення.

З огляду на біохімічні та мікробіологічні аспекти патогенезу, науково обґрунтованою виглядає гіпотеза дослідниці щодо доцільності застосування біологічно активних субстанцій із поліфункціональною дією. Зокрема, використання кріоконсервованої плаценти, яка є джерелом ендогенних факторів росту та регуляторних пептидів, у синергії з кверцетином – відомим мембраностабілізатором та антиоксидантом, є інноваційним рішенням. Таке поєднання спрямоване не лише на заповнення об'єму дефекту, але й на патогенетичну корекцію локальних метаболічних порушень, пригнічення запальної реакції та стимуляцію ангіогенезу.

Отже, розробка нових біотехнологічних стратегій для керування процесами остеорепарації у пацієнтів із групи ризику є актуальним завданням сучасної медицини, а обраний авторкою напрямок досліджень має вагомий теоретичний та практичний значення.

Робота є фрагментом комплексної ініціативної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету «Алгоритм комплексного лікування запальних процесів та профілактики утворення патологічних рубців шкіри голови та шиї після планових та ургентних оперативних втручань», (номер державної реєстрації 0124U000093). Дисертантка є співвиконавцем даної теми.

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Хатту Вікторії Віталіївни «Інтра- та постопераційна профілактика ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації» представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 221 – стоматологія.

### Актуальність роботи

У сучасній медичній науці проблема відновлення цілісності кісткової тканини в умовах скомпрометованого гомеостазу посідає одне з центральних місць. Дисертаційна робота присвячена вирішенню нагального питання щелепно-лицевої хірургії – оптимізації репаративного остеогенезу після видалення зубів, що ускладнене наявністю хронічних осередків інфекції та загальним зниженням реактивності організму.

Дисертантка вірно акцентує увагу на тому, що патологічні зміни кісткової тканини (периапікальні деструкції, кістозні утворення) створюють несприятливий фон для загоєння, суттєво підвищуючи ризик розвитку гнійно-запальних ускладнень та формування неповноцінного регенерату. Аналіз фахової літератури, проведений авторкою, демонструє, що традиційні остеопластичні матеріали на основі колагену, гідроксиапатиту чи трикальційфосфату, попри високі остеокондуктивні характеристики, мають обмежений терапевтичний потенціал в умовах оксидативного стресу та бактеріальної контамінації, що супроводжують хронічне запалення.

З огляду на біохімічні та мікробіологічні аспекти патогенезу, науково обґрунтованою виглядає гіпотеза дослідниці щодо доцільності застосування біологічно активних субстанцій із поліфункціональною дією. Зокрема, використання кріоконсервованої плаценти, яка є джерелом ендогенних факторів росту та регуляторних пептидів, у синергії з кверцетином – відомим мембраностабілізатором та антиоксидантом, є інноваційним рішенням. Таке поєднання спрямоване не лише на заповнення об'єму дефекту, але й на патогенетичну корекцію локальних метаболічних порушень, пригнічення запальної реакції та стимуляцію ангіогенезу.

Отже, розробка нових біотехнологічних стратегій для керування процесами остеорепарації у пацієнтів із групи ризику є актуальним завданням сучасної медицини, а обраний авторкою напрямок досліджень має вагомий теоретичний та практичний значення.

Робота є фрагментом комплексної ініціативної теми кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Полтавського державного медичного університету «Алгоритм комплексного лікування запальних процесів та профілактики утворення патологічних рубців шкіри голови та шиї після планових та ургентних оперативних втручань», (номер державної реєстрації 0124U000093). Дисертантка є співвиконавцем даної теми.

підвищення гідроксипроліну в ранній фазі, а також доведено здатність досліджуваного методу прискорювати нормалізацію цих показників.

Вперше деталізовано мікробний пейзаж інфікованих постекстракційних ран із визначенням домінування грампозитивної флори (64,4%). Авторкою експериментально та клінічно підтверджено потужний санаційний ефект розробленого методу, який дозволяє досягти повної деконтамінації рани вже на 10-у добу.

Сукупність отриманих клініко-лабораторних даних (зменшення гіперемії до 0,50 балів, набряку до 0,17 балів за розробленою шкалою) дозволила авторці сформулювати концепцію патогенетично спрямованої профілактики запальних ускладнень, що є вагомим внеском у хірургічну стоматологію та щелепно-лицеву хірургію.

### **Практичне значення**

Практична значимість роботи визначається розв'язанням актуального завдання сучасної стоматології — покращення якості життя пацієнтів після операцій видалення зубів. На основі проведених досліджень авторкою запропоновано дієвий патогенетичний підхід до профілактики післяопераційних ускладнень шляхом місцевого застосування біологічно активного комплексу (кріоконсервована плацента та кверцетин).

Цінність отриманих результатів для практичної охорони здоров'я полягає у доведеній здатності запропонованого методу стимулювати репаративні процеси. Дослідницею встановлено, що використання розробленого підходу забезпечує повну епітелізацію ранової поверхні на 10-у добу, що значно випереджає показники стандартних методів лікування. Крім того, методика дозволяє ефективно купірувати больовий синдром, починаючи з 7-ї доби, що дозволяє зменшити фармакологічне навантаження на пацієнта анальгетиками.

Запропонований авторкою спосіб лікування вирізняється високою клінічною результативністю щодо усунення пастозності та інфільтрації м'яких тканин. Це дозволяє рекомендувати його як метод вибору для профілактики альвеолітів та інших запальних ускладнень.

Результати роботи успішно імplementовані у клінічну практику, що підтверджує їхню універсальність та доступність. Розроблений протокол є пріоритетним для ведення пацієнтів зі складними клінічними ситуаціями, зумовленими деструктивними змінами кісткової тканини, забезпечуючи прогнозований та стабільний результат лікування як в умовах поліклініки, так і в стаціонарі.

### **Оцінка змісту дисертації**

Матеріали дисертації викладені на 205 сторінках друкованого тексту, залікових сторінок 145. Робота складається з анотації, вступу, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 18 рисунками та 21 таблицею. Список використаних джерел містить 337 літературних джерел, з них 31 кирилицею та 306 латиницею.

Вступ дисертації є методологічним фундаментом усього дослідження і свідчить про глибоку теоретичну підготовку здобувачки. Авторка вдало обґрунтовує актуальність теми, апелюючи не лише до статистичних даних щодо поширеності постекстракційних ускладнень, але й до глибокого аналізу патогенетичних механізмів репаративної регенерації на тлі хронічного запалення.

Вибір об'єкта та предмета дослідження є вмотивованим. Особливої уваги заслуговує наукова гіпотеза, покладена в основу роботи: ідея поєднання імуномодулюючих та ростових властивостей кріоконсервованої плаценти з антиоксидантним ефектом кверцетину виглядає як перспективний міждисциплінарний підхід на стику хірургічної стоматології, кріобіології та біохімії.

Формулювання наукової новизни вирізняється конкретикою. Дисертантка чітко вказує, що саме зроблено вперше (комплексний аналіз маркерів ММП-8 та остеокальцину в ротовій рідині, ідентифікація специфічного мікробіому рани зі *Sphingomonas* spp.), а що набуло подальшого розвитку. Це свідчить про те, що авторка чітко усвідомлює своє місце в науковому дискурсі.

Практична цінність роботи подана переконливо, з акцентом на доказову медицину та можливість імплементації результатів у протоколи надання допомоги.

Загалом вступ відповідає паспорту спеціальності, повністю розкриває сутність наукової проблеми та шляхи її вирішення, обрані дослідницею.

Представлений огляд літератури свідчить про глибоке розуміння здобувачкою фундаментальних механізмів регенерації тканин та біохімії запального процесу. Розділ 1 не є простою компіляцією джерел, а являє собою аналітичну працю, де авторка послідовно розкриває еволюцію поглядів на відновлення кісткової тканини щелеп.

Особливої уваги заслуговує глибокий аналіз розділу, присвяченого методикам вдосконалення репаративного остеогенезу. Дисертантка демонструє високу ерудицію в питаннях тканинної інженерії (bone tissue engineering), детально описуючи роль скафолдів, мезенхімальних стовбурових клітин та сигнальних молекул (BMP-2, BMP-7) у процесах osteoіндукції. Такий підхід дозволяє їй професійно оцінити переваги та недоліки сучасних синтетичних замінників (гідроксиапатиту,  $\beta$ -трикальційфосфату, біоскла), що систематизовані у змістовній таблиці.

Найбільш вагомою частиною огляду є підрозділ 1.4, де авторка аналізує біологічні властивості плаценти на молекулярному рівні. Вона детально описує механізми дії антимікробних пептидів (дефензинів), цитокінового профілю (IL-4, IL-10) та факторів росту (VEGF, TGF- $\beta$ , EGF). Такий детальний розбір біохімічного складу плаценти та амніотичної оболонки створює міцне теоретичне підґрунтя для власного дослідження. Дисертантка переконливо доводить, що використання кріоконсервованої плаценти є перспективним напрямом саме завдяки поєднанню імуномодулюючого, ангіопротекторного та остеогенного ефектів.

Резюме розділу чітко формулює невирішену проблему: попри велику кількість матеріалів, питання ефективної регенерації в умовах запалення залишається відкритим, що й визначає актуальність обраного дисертанткою напрямку.

Розділ «Об'єкти та методи дослідження» свідчить про системний підхід дисертанта до вирішення наукової проблеми профілактики альвеолітів та інших запальних ускладнень у хірургічній стоматології. Дисертанткою застосовано сучасний спектр біохімічних маркерів. Вибір ММП-8 (матричної металопротеїнази-8) та остеокальцину є маркерами «золотого стандарту» для оцінки процесів деструкції та регенерації кісткової тканини. Це виводить роботу на високий молекулярно-біологічний рівень. Використання імуноферментного та хемілюмінесцентного аналізів гарантує високу чутливість та специфічність результатів. Використання автоматичного аналізатора Vitek 2 compact для ідентифікації збудників є суттєвою перевагою роботи, оскільки це мінімізує людський фактор та забезпечує точність верифікації патогенів, що критично важливо для оцінки антимікробної дії кверцетину.

Використання ліцензійного програмного забезпечення GraphPad Prism 2024 та адекватних статистичних критеріїв (ANOVA з поправкою Бонферроні для множинних порівнянь) свідчить про високу культуру роботи з даними. Це забезпечує вірогідність отриманих висновків. Детально описана методика приготування екстемпорального гелю з кверцетином та його введення на колагеновій губці. Протокол є відтворюваним, що є однією з головних вимог до наукових досліджень.

Зауваження і пропозиції: в описі приготування гелю кверцетину вказано нагрівання води до 45-50°C бажано уточнити, чи впливає така температура на стабільність властивостей кріоекстракту плаценти при їх одночасному змішуванні/введенні, або ж підкреслити, що змішування відбувається після охолодження гелю до температури тіла.

У третьому розділі представлено результати власних досліджень автора, що базуються на порівняльному аналізі трьох клінічних груп. Матеріал викладено послідовно: від загальної статистики ускладнень до детальної динаміки загоєння.

Таблиці 3.4–3.10 побудовані уніфіковано, що дозволяє легко порівнювати динаміку змін показників між групами та часовими проміжками. Авторка коректно використовує поняття вірогідності ( $p < 0,05$ ), посилаючись на конкретні цифрові значення. Це надає роботі наукової ваги.

Доведено, що на 1-3 добу різниця між групами часто є мінімальною або відсутньою, що свідчить про об'єктивність дослідника (немає штучного «підтягування» результатів з першого дня). Ефект методики розкривається в динаміці, що клінічно виправдано.

Зауваження і побажання:

1. У Таблиці 3.5 (5-та доба, Група 3) значення вказано як «2,60±0,123» – зайвий знак після коми (різна розрядність з іншими цифрами).
2. У тій же таблиці 3.5 (7-ма доба, Група 3) значення «1,03±0,162» – знову різна розрядність.
3. Таблиця 3.9: у графі «Група 3 / 7 доба» стоїть дві зірочки, але в примітці немає пояснення.

Розділ 4 присвячений об'єктивізації процесів регенерації на молекулярному рівні. Представлений масив даних вражає обсягом та деталізацією термінів спостереження (від 1-ї до 180-ї доби).

Таблиці складені грамотно, містять показники похибки (m) та чіткі вказівки на достовірність відмінностей (p). Наявність порівняння не тільки з контролем, а й з попереднім терміном спостереження дозволяє відслідкувати саме динаміку процесу, а не лише статичний зріз.

Цінним, на нашу думку, є висновок про те, що зміни в ротовій рідині є більш вираженими («чутливими»), ніж у сироватці крові (наприклад, стрибок ММП-8 на 10-ту добу в слині сягає 100%, тоді як у крові зміни менш драматичні). Це підкреслює важливість неінвазивної діагностики за слинними маркерами.

Результати дозволяють чітко виділити хронологію загоєння: 1-10 доба (запалення/резорбція), 20-30 доба (згасання запалення), 90-180 доба (активна мінералізація). Це повністю корелює з клінічними даними попереднього розділу.

Зауваження та пропозиції:

1. У Таблиці 4.4 (ММП-8 ротова рідина) та 4.2 (ММП-8 кров) у графі «2-а група» зустрічається скупчення зірочок, що візуально перевантажує таблицю.
2. У тексті багато відсоткових порівнянь (наприклад, «зниження на 32,7%, 28,5% та 40,4%»): іноді важко зрозуміти, від чого береться відсоток – від показника попередньої доби чи від контрольної групи.
3. У декількох ключових місцях уточнити базу порівняння, наприклад «зниження на 32,7% відносно показників 1-ї доби», хоча в примітках це є, в тексті уточнення полегшить сприйняття.
4. Фразу «візуалізується достовірно нижчими» (у висновках) бажано замінити на «визначається як достовірно нижчий» або «встановлено достовірно нижчі значення».

У розділі 5 представлено результати моніторингу мікробної колонізації лунки зуба в динаміці лікування. Робота вирізняється глибоким аналізом темпів елімінації збудників у порівняльному аспекті.

Моніторинг на 3, 5, 7, 10 та 14-ту добу дозволяє побудувати точні криві очищення рани. Це дає змогу зафіксувати момент «перелому» у перебігу запального процесу, який у 2-й групі настає значно раніше.

Використання логарифмічних показників ( $\lg$  КУО/мг) є єдино правильним підходом для мікробіологічних досліджень такого типу. Високий рівень достовірності ( $p < 0,0001$ ) свідчить про надійність отриманих результатів.

Авторка грамотно зіставляє результати монотерапії (1-а група) та комбінованої терапії (2-а група), доводячи синергічний ефект кверцетину та плаценти, що проявляється у прискоренні санації рани на 1,5 доби відносно монотерапії. Матеріал викладено послідовно та аргументовано. Графічний матеріал (посилання на рисунки) має суттєво доповнити текст та полегшити сприйняття цифрових масивів.

Зауваження та пропозиції: розділ не потребує суттєвих структурних змін, лише незначних технічних правок.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проведено ґрунтовну кореляцію між клінічними проявами ускладнень та їхніми молекулярно-біологічними предикторами.

Авторка детально розкриває механізм синергічної дії компонентів лікування. Важливим є акцент на тому, що знеболювальний ефект стає статистично значущим на 7-му добу. Це свідчить про прозорість дослідження: запропонований метод не діє як анестетик миттєвої дії, а працює патогенетично, прибираючи причину болю, що є більш цінним у довгостроковій перспективі.

Висунення гіпотези про антибіоплівкову активність кріоекстракту плаценти як основну причину швидкої деконтамінації є логічним кроком, який пояснює неефективність традиційних антисептиків та успіх запропонованої терапії проти резистентних штамів *S. aureus*.

Зауваження і пропозиції: розділ насичений складними причинно-наслідковими зв'язками, які подекуди викладені у занадто громіздких реченнях, що ускладнює сприйняття ключових тез.

Висновки і практичні рекомендації витікають із основного змісту дисертації, відповідають отриманим результатам, меті і поставленим завданням.

Авторка наводить квінтесенцію свого дослідження. На наш погляд важливо, що у висновку 3 чітко прописані дві фази (резорбція та остеогенез) з конкретними часовими рамками. Це фундаментальне спостереження, яке має велике значення для розуміння патофізіології альвеоліту, а висновок 5 дає вичерпну характеристику збудників, що є цінним для вибору емпіричної терапії у випадках, коли мікробіологічний посів неможливий.

Зауваження і пропозиції:

1. У Висновку №1 перераховано багато відсоткових даних щодо поширеності альвеоліту. Це важливо для актуальності, але у висновках зазвичай очікується акцент на власних результатах, а не на літературних даних.

2. У висновку 3 є фраза: "що стало доказовою базою відновлення процесу..." вона дещо перевантажена. Можна написати простіше: "що свідчить про відновлення процесу..."

Слід відзначити, що зауваження є непринциповими і не знижують загального позитивного враження від дисертаційної роботи.

Основні напрацювання висвітлені в 7 друкованих працях, зокрема: 3 статті в журналах категорії Б, 1 стаття в періодичному науковому виданні, що індексується в наукометричній базі Scopus, 1 стаття в періодичному науковому виданні, що індексується в наукометричній базі Web of science, 2 тези українських та міжнародних конференцій.

Запитання до дисертантки:

1. На 1-шу добу у 2-й групі показники набряку та гіперемії були навіть трохи вищими, ніж у контролі. Як ви пояснюєте, що на початку лікування картина була дещо гіршою?
2. Ви оцінювали контрактуру жувальних м'язів. Як місцеве застосування кверцетину в лунці зуба могло вплинути на м'язи, які знаходяться глибше?

### Висновок

Дисертаційна робота Хатту Вікторії Віталіївни «Інтра- та постопераційна профілактика ускладнень при заміщенні кісткових дефектів на тлі запальних захворювань щелепно-лицевої локалізації», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – охорона здоров'я за спеціальністю 221 – стоматологія являється самостійно виконаним науковим дослідженням в якому отримані важливі обґрунтовані дані стосовно удосконалення лікувальних заходів у пацієнтів з флегмонами ЩЛД, що дозволило розв'язати важливу задачу хірургічної стоматології по підвищенню ефективності надання високоспеціалізованої допомоги даній категорії хворих.

Робота виконана на належному методичному рівні, базується на узагальненні достатньої кількості клінічних спостережень з залученням інформативних додаткових та спеціальних методів дослідження, що дозволило автору зробити аргументовані висновки і запропонувати практичні рекомендації.

Основні здобутки відображені в 14 періодичних виданнях, які в повній мірі відповідають основному змісту роботи, отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель. Загальне оприлюднення напрацювань на наукових зібраннях різного рівня, використання результатів дослідження в учбовому процесі на профільних кафедрах ЗВО України, впровадження їх в клінічну практику вказують на необхідність даної наукової роботи.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень та висновків, їх достовірністю, повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота повністю відповідає Вимогам до оформлення

дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки від 12.01.2017 року № 40, Порядку з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.22 р. та Постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502, а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 221 – Стоматологія.

Офіційний рецензент,  
доцент кафедри  
пропедевтики хірургічної стоматології  
Полтавського державного  
медичного університету,  
к.мед.н., доцент

Катерина РЕЗВІНА

