

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора **Кузняк Наталії Богданівни** на дисертаційну роботу
Адубецької Аліни Юріївни на тему «**Патогенетичне обґрунтування
профілактики та лікування ускладнень при дентальній імплантації**»,
подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.22-Стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01
при Полтавському державному медичному університеті

1. Ступінь актуальності обраної теми. За даними епідеміологічних досліджень різні форми пародонтальної патології виявляють у 20–50 % населення світу, а важкими формами пародонтиту хворіють понад мільярд людей. Активне впровадження дентальних імплантатів призвело до появи нового виклику – периімплантиту, який у середньому діагностується близько у 20 % пацієнтів. Частота цих ускладнень зростає пропорційно до кількості оперативних втручань з приводу дентальної імплантації. Дезінтеграція імплантатів та розвиток периімплантиту становлять одну з найактуальніших медико-соціальних проблем сучасної стоматології, адже вони безпосередньо впливають на результативність лікування та якість життя пацієнтів.

Периімплантит має низку спільних патогенетичних механізмів із пародонтитом, серед яких визначальну роль відіграють інфекційні агенти, оксидативний стрес, дисбіоз та генетична схильність. Водночас сучасна література демонструє тісний взаємозв'язок між захворюваннями периімплантатних тканин та системною патологією, зокрема атеросклерозом, що потребує міждисциплінарного підходу до лікування.

Важливість теми підтверджується міжнародними дослідженнями останніх років, які демонструють значний прогрес у розумінні механізмів осеоінтеграції, ролі інфекційних та неінфекційних факторів, а також у розробці сучасних методів діагностики, профілактики та лікування периімплантиту. Особливу увагу звертають на вивчення біомаркерів, які прогнозують ризик відторгнення на ранніх етапах, та впровадженню інноваційних технологій - антибактеріальних покриттів, новітніх антимікробних терапій та вдосконалених хірургічних технік.

Отже, дослідження є своєчасним, науково обґрунтованим, має вагомe значення для подальшого розвитку дентальної імплантології.

2. Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача. Дисертаційна робота Адубецької Аліни Юріївни виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Корекція порушень процесів остеогенезу при лікуванні та профілактиці ускладнень стоматологічних захворювань у воєнний час» (Шифр НАМН 117.24, №ДР 0123U103247); «Лікування та профілактика стоматологічних захворювань у пацієнтів з генетично-обумовленим порушенням колагеноутворення на тлі екологічних, аліментарних факторів та соматичної патології у воєнний час» (Шифр НАМН 118.24, №ДР 0123U102314).

Автор є співвиконавицею окремих фрагментів зазначених тем.

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні, поєднує теоретичне та практичне значення, відповідає сучасним тенденціям

стоматологічної науки, орієнтованої на персоналізований підхід до пацієнта та інтеграцію новітніх технологій у клінічну практику; сприяє підвищенню ефективності лікування та покращанню якості життя пацієнтів.

Робота характеризується чітко визначеною метою, логічною структурою, достатнім обсягом експериментального та клінічного матеріалу та використанням сучасних методів дослідження.

Представлені в роботі наукові положення, висновки й практичні рекомендації логічно випливають з отриманих результатів та відповідають тематиці дослідження.

Науковий рівень підтверджується ґрунтовним аналізом вітчизняних та закордонних джерел, формуванням власних підходів до вирішення даної проблеми.

Основні положення дисертації відображені у публікаціях здобувача, відповідають сучасним вимогам, виконані на належному науковому рівні. За результатами дослідження опубліковано 27 наукових праць, з яких 13 - у наукових фахових виданнях України категорій А та Б, 8 - у наукових періодичних іноземних виданнях, 6 тез доповідей у матеріалах міжнародних конференцій.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

У дисертаційній роботі вперше комплексно вирішено актуальну науково-практичну проблему сучасної стоматології - лікування та профілактики ускладнень дентальної імплантації у пацієнтів із поєднаною соматичною та стоматологічною патологією (хронічний пародонтит та атеросклероз).

Розширено уявлення про клініко-індексні особливості стоматологічного статусу осіб із періімплантитом, визначено ключові фактори ризику та доведено недостатність попереднього профілактичного супроводу, що обґрунтовує потребу у цільових програмах вторинної профілактики. Вперше проведено оцінку молекулярно-генетичних факторів ризику ускладнень імплантації, уточнено прогностичну цінність окремих цитокінових маркерів та встановлено роль поліморфізму генів, пов'язаних із тромбоцитарною функцією, у формуванні несприятливих наслідків.

Експериментально обґрунтовано основні ланки патогенезу реакції тканин порожнини рота та кісткової тканини на імплантаційне втручання, у тому числі з активацією запальних процесів, порушенням антиоксидантного захисту, дисбіозом та дискоординацією кісткового ремоделювання. Доведено ефективність розробленого багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу, який забезпечує багатовекторний коригуючий вплив на зазначені механізми, сприяє збереженню кісткової тканини та оптимізує умови для довготривалої остеоінтеграції імплантатів.

Вперше удосконалено підхід до діагностики періімплантиту шляхом інтеграції молекулярно-генетичного генотипування з клініко-лабораторними показниками, що є підґрунтям для персоніфікованої терапії залежно від індивідуального ризикового профілю пацієнта.

Основні положення та результати дослідження знайшли відображення у 27 наукових публікаціях автора, що підтверджує їх достовірність, новизну та практичну цінність.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Результати дисертаційної роботи є науково обґрунтованими, підтверджені епідеміологічними, експериментальними на тваринах, клінічними, біохімічними, біофізичними, клініко-лабораторними дослідженнями та статистичною обробкою отриманих результатів.

Автор встановила ключові механізми розвитку ускладнень дентальної імплантації та довела ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу, який забезпечує протизапальну, антиоксидантну, протимікробну та остеотропну дію.

Сформульовані положення, висновки та рекомендації є достовірними, науково обґрунтованими та мають практичне значення для удосконалення діагностики, лікування й профілактики періімплантиту у пацієнтів із супутньою соматичною патологією.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Автор обрала актуальну проблему та визначила напрям дослідження, сформулювала мету та завдання роботи, здійснила інформаційно-патентний пошук, провела аналіз наукової літератури за темою дисертації.

Обрала і провела клініко-лабораторні та експериментальні дослідження відповідно до поставлених завдань із використанням високоінформативних, адекватних, стандартних та сучасних методів наукових досліджень, які достатні за своїм обсягом, чітко сплановані та ретельно реалізовані й проаналізовані, що стверджує про високу наукову цінність роботи та достовірність отриманих результатів.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. У дисертаційній роботі деталізовано клініко-індексні характеристики стоматологічного статусу пацієнтів із періімплантитом. Встановлено домінування віддалених наслідків ураження твердих тканин зубів та ознаки несвоєчасного звернення за спеціалізованою допомогою, що свідчить про недостатність попереднього профілактичного супроводу та підкреслює необхідність розробки цільових програм вторинної профілактики для осіб із дентальними імплантатами.

Запропоновані патогенетично обґрунтовані схеми лікування та профілактики захворювань пародонту при періімплантиті мають важливе практичне значення, оскільки дозволяють істотно підвищити ефективність терапії та знизити частоту ускладнень.

Результати експериментальних досліджень на тваринах, а також генетичних, біохімічних, біофізичних та клінічних досліджень в осіб віком 25-55 років із періімплантитом підтвердили можливість використання отриманих показників як інформативних біомаркерів. Це відкриває перспективи для удосконалення діагностики періімплантиту, підвищення ефективності профілактичних заходів та прогнозування розвитку та ускладнень захворювання.

Отже, результати дослідження мають значний прикладний потенціал, можуть бути використані у практичній охороні здоров'я для оптимізації лікувально-профілактичних програм.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота структурована відповідно до класичних принципів наукового викладу, що забезпечує повноту дослідження та логічне завершення поставлених завдань.

Дисертація викладена державною мовою на 387 сторінках, з яких 255 сторінок основного тексту. Робота містить анотацію, перелік умовних позначень, вступ, огляд літератури, опис матеріалу і методів дослідження, розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, список використаних джерел (420 джерел, з них 49 – кирилицею, 371 – латинцею), додатків. Дисертацію ілюстровано 44 рисунками та 31 таблицею.

«**Анотація**» (стор. 2-37) викладена державною та англійською мовами; містить узагальнений короткий виклад основного змісту дисертаційного дослідження, стисло представлено основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення. Наприкінці анотації наведено ключові слова, список публікацій здобувача за темою дисертації, в яких опубліковані основні результати дисертації.

«**Вступ**» (стор. 44-53) містить усі необхідні структурні елементи: обґрунтовано актуальність дослідження, сформульовано його мету та завдання, визначено предмет та об'єкт дослідження, методи дослідження, підкреслено нові положення, зв'язок роботи з науковими програмами, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробація результатів, структуру та обсяг дисертації.

У розділі 1 «**Відторгнення імплантатів: фактори ризику, профілактика та лікування (огляд літератури)**» (стор. 54-123) у шести підрозділах автор систематизувала ретроспективні та сучасні дані вітчизняних та закордонних вчених, що охоплюють історичні аспекти розвитку дентальної імплантології, патогенетичні та генетичні чинники відторгнення імплантатів, роль супутніх захворювань, а також сучасні підходи до профілактики й лікування періімплантиту. Така структура забезпечує комплексність та завершеність огляду.

Підсумовуючи розділ автор формулює ті невивчені питання, які стали основою дисертаційної роботи.

Підрозділи написано чітко і послідовно; ретельний аналіз джерел підтверджує масштаб опрацювання матеріалу та високий рівень обізнаності автора.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» (стор. 124-145) автор детально описує клінічну та експериментальну частини дослідження, послідовність їх виконання, зупиняється на методиках, вказує на використаний підхід до статистичного аналізу.

Клінічний етап дослідження виконаний на 67 пацієнтах віком 25-55 років із супутньою патологією (пародонтит та атеросклероз), які звернулися до ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України». Пацієнтів логічно було поділено на 2 групи:

- 1 група – 28 осіб з періімплантитом, які отримували тільки базову терапію за протоколом;
- 2 група – 39 осіб з періімплантитом, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс.

Експериментальна частина дослідження виконана на 45 щурах самцях 7-місячного віку, середньою вагою 340-370 гр лінії Вістар.

У розділі представлено 10 формул, які використовувалися для проведення розрахунків, що свідчить про належний рівень математичного обґрунтування дослідження. Їх використання забезпечило коректність отриманих результатів та підтвердило наукову обґрунтованість проведених досліджень. На сторінці 129 розділ доповнено 1 таблицею.

Результати досліджень даного розділу знайшли своє відображення у 27 наукових публікаціях Адубецької А.Ю.

У розділі 3 (стор. 146–174) автор, після проведених епідеміологічних досліджень стоматологічної захворюваності та молекулярно-генетичних порушень у пацієнтів із періімплантитом, дійшла висновку про суттєве погіршення стоматологічного статусу саме цієї категорії пацієнтів порівняно із середніми показниками дорослого населення України. Встановлено високий рівень ураження твердих тканин зубів, домінування віддалених наслідків карієсу, значне накопичення м'яких на твердих відкладень, а також виражені ознаки запальних процесів у тканинах пародонту.

Комплексний аналіз індексних показників засвідчив несвоєчасне звернення пацієнтів із періімплантитом за спеціалізованою допомогою та недостатню ефективність попередніх профілактичних заходів. Генетичні дослідження не виявили статистично значущих відмінностей у поліморфізмі генів IL1B та TNF α між досліджуваними групами. Водночас встановлено, що мінорний алель С одонуклеотидного поліморфізму T1565C у гені ITGB3 (rs5918t) асоціюється з підвищеним ризиком тромбозу під час імплантації, що може призводити до ускладнень та порушення інтеграції імплантатів.

Отримані результати обґрунтовують необхідність розробки та впровадження цільових програм комплексної профілактики, індивідуалізованих терапевтичних втручань та регулярного клінічного моніторингу для пацієнтів із дентальними імплантатами для попередження розвитку та прогресування періімплантиту.

Для покращання сприйняття текстового матеріалу розділ доповнено 8 таблицями.

Результати досліджень даного розділу знайшли своє відображення у 4 наукових публікаціях здобувача.

Розділ 4 «Експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики періімплантиту на моделі фіксації імплантату» (стор. 175-196) має виразно практичну спрямованість та демонструє високий рівень наукової новизни. Автор не лише описує патогенетичні механізми запалення та оксидативного стресу після імплантації, але й експериментально доводить ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу.

У роботі проведено дослідження на 45 лабораторних тваринах із використанням біохімічних маркерів (кисла фосфатаза, еластаза, МДА, каталаза,

індекс АПІ), показників неспецифічного імунітету (лізоцим, уреаз, ступінь дисбіозу) та параметрів ремоделювання кісткової тканини. Отримані результати переконливо свідчать про протизапальну, антиоксидантну та антимікробну дію комплексу препаратів, а також його здатність стабілізувати процеси остеоінтеграції.

Цей розділ є ключовим у дисертації, оскільки забезпечує експериментальне підтвердження ефективності запропонованої стратегії та підкреслює їх практичне значення для профілактики та лікування періімплантиту.

Розділ доповнено 7 таблицями. Результати досліджень відображені 10 наукових публікаціях автора.

Розділ 5 «Клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності розроблених лікувально-профілактичних заходів для пацієнтів із атеросклерозом на тлі періімплантиту» (стор. 197-243) має надзвичайно важливе значення, адже поєднує результати експериментальних досліджень із практичною клінічною апробацією. Є завершальним етапом дослідження, який переконливо демонструє практичну цінність запропонованих лікувально-профілактичних заходів та підтверджує їхню доцільність для широкого впровадження у клінічну стоматологічну практику.

Автор показує, що існуючі протоколи лікування пацієнтів із періімплантитом та супутнім атеросклерозом не забезпечують стійкого протизапального ефекту, тоді як додавання розробленого лікувально-профілактичного комплексу суттєво покращує стан пародонту, знижує індекси запалення (РМА, кровоточивість), а також позитивно впливає на показники гігієни порожнини рота (Silness-Löe, Stallard).

Клініко-лабораторні дослідження підтвердили, що комплекс має багатокомпонентну дію: протизапальну, антиоксидантну, антидисбіотичну та остеопротекторну. Це забезпечує стабільність періімплантатних тканин у пацієнтів із коморбідною патологією, підвищує ефективність довготривалої інтеграції імплантатів та значно перевершує можливості стандартної терапії.

Для покращання сприйняття текстового матеріалу розділ доповнено 15 таблицями.

Результати досліджень даного розділу знайшли своє відображення у 12 наукових публікаціях Адубецької А.Ю.

Розділ 6 (стор. 243-302) **«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»**. Автор узагальнює результати дослідження, містить виклад основних положень дисертації із ґрунтовним порівнянням власного фактичного матеріалу з результатами відомих досліджень та визначає наукову новизну та практичну цінність проведеного дослідження.

Фактичний матеріал ілюстровано 44 рисунками.

«Висновки» (стор. 303-308). На підставі проведеного дослідження автор формує 19 обґрунтованих висновків, які відповідають завданням дослідження, підтверджують наукову новизну роботи, її теоретичне і практичне значення, витікають із результатів проведеного дослідження.

«Практичні рекомендації» (стор. 309-310) сформульовані у восьми пунктах, мають прикладний характер, що підкреслює практичну значущість дослідження.

«Список використаних джерел» (стор. 311-363) оформлено в алфавітному порядку прізвищ перших авторів та заголовків.

Для повноти сприйняття дисертації автор включила необхідний допоміжний матеріал:

- список публікацій здобувача за темою дисертації;
- відомості про апробацію результатів дисертації;
- виписки з історій хвороб пацієнтів.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Отримані дані є науковим підґрунтям для подальших експериментальних, порівняльно-клінічних та клініко-лабораторних досліджень у стоматології та щелепно-лицевій хірургії.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані при підготовці монографій, підручників та навчальних посібників для лікарів-стоматологів, у програмах підвищення кваліфікації лікарів. Результати дослідження можуть стати основою для формування клінічних протоколів, удосконалення начальних програм, що забезпечить інтеграцію наукових досягнень у практику охорони здоров'я.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача. Загалом, серйозних і принципових недоліків щодо докторської дисертаційної роботи Адубецької А.Ю. не виявлено. Разом з позитивною оцінкою роботи, дозволяйте зупинитися на зауваженнях та побажаннях:

1. В Анотації дисертації список публікацій здобувача подано загальним переліком. Для повноти сприйняття та відповідності вимогам оформлення доцільно було б структурувати список на:

- публікації, що містять основні результати дисертації;
- праці, які засвідчують апробацію матеріалів;
- додаткові публікації, що відображають наукові результати. Такий підхід відповідає п. 4 розділу III Вимог до оформлення дисертації.

2. Для забезпечення нормативної коректності оформлення дисертації:

- при переході таблиць 3.1, 3.2 та 4.3, 4.4 на наступну сторінку слід зазначати *«Продовження таблиці 3.1»* тощо;
- на сторінці 150 після таблиці 3.2 зафіксовано повторення абзацу, вже наведеного на сторінці 149, що потребує редагування;
- починаючи зі сторінки 162 необхідно привести у відповідність порядкові номери таблиць розділу 3;
- підписи до рисунків 6.1, 6.5, 6.9, 6.17, 6.19, 6.21 та 6.31 слід розміщувати безпосередньо на сторінці, де наведено відповідний рисунок.

3. У списку використаних джерел простежується різностильове оформлення. Для забезпечення єдності та відповідності вимогам оформлення доцільно уніфікувати стиль подання бібліографічних описів.

4. Для повноти сприйняття дисертації та підтвердження практичної значущості результатів доцільно було б додати до Додатків фотокопії документів, що засвідчують факт їхнього впровадження у клінічну практику, про що зазначено на сторінці 51.

Наведені зауваження не принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, мають рекомендаційний характер та не знижують наукової цінності роботи.

Основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи не підлягають сумніву.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникли окремі запитання, на які б хотілося почути відповідь дисертанта в порядку наукової дискусії:

1. Які обмеження ви визнаєте у клінічній частині дослідження (розмір вибірки, тривалість спостереження тощо)?

2. Які напрями подальших досліджень вважаєте найбільш перспективними - генетичні, біохімічні чи клінічні?

3. Які перспективи персоналізованої профілактики періімплантиту з урахуванням генетичних поліморфізмів?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. У дисертаційній роботі Адубецької А.Ю. не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійність виконання дослідження. Текст є оригінальним, з показником 86,9%, усі цитати коректно оформлені та відображені у списку використаних джерел. Викладені ідеї та положення належать автору.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Адубецької Аліни Юріївни на тему «Патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування ускладнень при дентальній імплантації» (науковий консультант – д.мед.н., проф. Шнайдер Станіслав Аркадійович) на здобуття наукового ступня доктора медичних наук є самостійним завершеним науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової проблеми в стоматології – підвищення ефективності лікування та профілактики ускладнень під час дентальної імплантації у пацієнтів із періімплантитом на тлі атеросклерозу та пародонтиту.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, методичним рівнем виконаних досліджень, теоретичним та практичним значенням одержаних результатів, повнотою опублікування результатів дисертації, оригінальністю текстових даних, а також ступенем обґрунтованості й вірогідності положень і висновків дисертаційна робота відповідає пп. 7 та 9 «ПОРЯДКУ присудження та позбавлення наукового ступня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р., а її автор Адубецька Аліна Юріївна заслуговує на присудження наукового ступня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22-Стоматологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії
Буковинського державного
медичного університету

Кузняк

Наталія КУЗНЯК

Підпис *Кузняк*
Начальник
Буковинського державного



А.А. Фіменко Леоніда