

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Антоненко Марини Юріївни на дисертаційну роботу Погорілої Анни Василівни «ЯТРОГЕННЕ КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНЕ УРАЖЕННЯ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА ПЛОМБУВАЛЬНИМИ МАТЕРІАЛАМИ: ДІАГНОСТИКА ЗА АКТИВНІСТЮ ТИТРІВ НЕЙРОМАРКЕРІВ (NSE, БЛОК S 100) ТА НЕЙРОПРОТЕКТОРНА ТЕРАПІЯ (експериментально-клінічне дослідження)», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія у спеціалізовану вчену раду Д 26.613.09 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

Актуальність теми

Актуальність обраної дисертантом теми не викликає сумнівів, оскільки пошкодження нижнього альвеолярного нерва (НАН) являється одним із найбільш небезпечних ускладнень в стоматології серед яких найчастіше зустрічається гостра компресійно-токсична невропатія НАН - тяжкий наслідок надмірного виведення пломбувального матеріалу в періапикальні тканини, канал нижньої щелепи або ментальний отвір. До тепер ступінь вивчення ранніх діагностичних критеріїв виникнення ускладнень при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні (ЯКТУ) НАН пломбувальними матеріалами, залишаються до кінця не розкритими, особливо, можливості та доцільності ранньої діагностики та визначення ступеню перебігу деструктивно-дегенеративних процесів у НАН при його ЯКТ, зокрема, із застосуванням імуноферментного визначення активності NSE та титру білка S100, як додаткових маркерів діагностики наявності та інтенсивності ушкодження.

Як відомо, пломбувальні матеріали, при ЯКТУ НАН, чинять пошкоджуючу дію на оточуючі тканини. І хоча діагностика таких ускладнень не викликає труднощів, лікування їх залишається складним завданням як для стоматологів, так і неврологів. Відповідно, наочною є доцільність розробки та впровадження в практичну стоматологію засобів нейроцитопротекторної

терапії, яка має за мету підвищити толерантність нервових волокон та нейронів, зокрема, системи трійчастого нерва, до дії механічних, хімічних, ішемічно-гіпоксичних, нейротоксичних чинників у комплексному лікуванні хворих з ЯКТУ НАН.

Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, темами, планами

Наукове дослідження Погорілої А. В. є частиною комплексної науково – дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова «Особливості перебігу, лікувально-діагностична тактика та профілактика захворювань твердих тканин зубів, пародонту і слизової порожнини рота при дії місцевих та загальних факторів» (державний реєстраційний номер 0113U006438), де дисертант є співвиконавцем.

Наукова новизна одержаних результатів

Автором доповнені наукові дані про можливість використання нейромаркерів (активність NSE та рівень білка S 100) для оцінки нейротоксичної дії на систему НАН/трійчастий вузол пломбувальними матеріалами. Здійснено оцінку ефективності застосування нейропротектора (на основі амантадину гідрохлориду) у комплексному лікуванні гострого ЯКТУ НАН на власно створеній та апробованій експериментальній моделі (Патент № 125481; опубл. 10.05.2018) із застосуванням специфічних чутливих сироваткових маркерів.

Вперше на моделі ЯКТУ НАН виявлено критичні строки максимальної нейродеструкції в системі НАН/трійчастий вузол (14 та 30 доба патології). З нових наукових позицій окреслені періоди забору біологічного матеріалу та проведення морфо-функціональних досліджень, що також вказує на оптимальні строки проведення активної лікувальної тактики у пацієнтів із ЯКТУ НАН, у т.ч. шляхом включення до терапії нейропротектору на основі амантадину гідрохлориду.

За допомогою нейромаркерів (за активністю NSE та рівня білка S 100) встановлено більш виражену нейротоксичну дію на систему НАН/трійчастий

вузол резорцин-формалінового матеріалу («Foredent») у порівнянні з використанням епоксидної пасти («АН-Plus»).

Доведено, що курсове 30 денне лікування кролів із ЯКТУ НАН нейропротектором на основі амантадину гідрохлориду («Неомідантан») дозою 10 мг/кг/добу сприяло реалізації антиапоптичної дії препарату, яка переважала такий ефект у порівнянні зі стандартною терапією.

Вперше доведено, що комплекс діагностичних критеріїв - визначення в сироватці крові нейромаркерної активності NSE та титру білка S100, вимір ЕОД вітальних сусідніх зубів у зоні ураження НАН пломбувальними матеріалами, клінічними даними, дозволяє оцінити ступінь змін, що відбуваються в системі нерв/трійчастий вузол та дають змогу слідкувати за ефективністю лікування, спрогнозувати подальше протікання хвороби, а також може слугувати диференціально-діагностичним критерієм.

Практичне значення одержаних результатів

Результати експериментально-клінічного дослідження засвідчили доцільність використання імуноферментного визначення активності NSE та титру білка S100 як ранніх діагностичних маркерів наявності та інтенсивності перебігу деструктивно-дегенеративних процесів у НАН при його ЯКТУ, а також застосування препарату на основі амантадину гідрохлорид для комплексної терапії хворих із ЯКТУ НАН впродовж усього періоду терапії, не тільки на початку, а й на 14 та 30 добу патології в терапевтичних дозах.

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес кафедр ВНМУ ім. М. І. Пирогова, Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), стоматологічного відділення міського комунального підприємства «Міський стоматологічний центр» (м. Вінниця).

Особистий внесок здобувача

Наукові положення та результати, що виносяться до захисту, отримані дисертантом особисто. Дисертант самостійно провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував наукові літературні джерела за темою дисертації. Разом із науковим керівником визначив мету та завдання,

розробив та випробував модель ЯКТУ НАН на експериментальних тваринах та окреслив коло критеріїв і маркерів з визначення такого стану. Опанував методики біохімічних, функціональних та протоково-цитотометричних досліджень, самостійно виконав експериментальну і клінічну частину роботи, зробив математичну обробку отриманих результатів, провів їх аналіз та узагальнення та сформулював висновки.

У роботах, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок: результати власних експериментальних та клінічних досліджень, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовка статей до друку. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені, доповідалися та обговорювалися на: VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання медичної теорії та практики» (Дніпро, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні тенденції у медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю пам'яті професора В. В. Дунаєва «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» (Запоріжжя, 2016); IX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (Вінниця, 2017); міжкафедральному семінарі профільних кафедр терапевтичної, ортопедичної, стоматології дитячого віку, щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (Вінниця, 2017; 2018); 4-й Національний український стоматологічний конгрес (Київ, 2017); XV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку 2018» (Вінниця, 2018); Доповідь на конференції головних лікарів стоматологічних поліклінік, зав. стоматологічних відділень,

лікарів стоматологічного профілю (Вінниця, 25 квітня 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції присвяченій пам'яті Л. М. Мунтяна (Вінниця, 10-11 травня 2019); Міжнародній науково-практичній конференції (Люблін, Республіка Польща, 10–11 травня 2019); Науковій-практичній конференції з міжнародною участю. Тернопільській стоматологічній саміт (Тернопіль, 23-24 травня 2019).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукових робіт, серед яких: 9 статей у наукових фахових виданнях, з них 1 – в одноосібному авторстві, 4 статті у виданнях, що включені до наукометричних баз даних Index Copernicus, 13 публікацій у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій, в т. ч. 2 у збірках міжнародних конференцій, а також 2 патенти на корисну модель.

Структура дисертації

Дисертація викладена на 152 сторінках комп'ютерного тексту (121 основного тексту), ілюстрована 14 рисунками та 11 таблицями і складається із вступу, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що нараховує 217 джерел, з яких 160 – кирилицею та 57 – латиницею.

Оцінка змісту наукової роботи, її завершеності в цілому

У вступі розкрито актуальність дисертаційної роботи, визначено мету дослідження, намічено його завдання, окреслено об'єкт, предмет і методи дослідження, чітко сформульовано наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, перелічено форми апробації результатів дисертації, а також наведено її структуру та обсяг.

В огляді літератури «Ятрогенне пошкодження нижнього альвеолярного нерва. Етіологічні чинники та лікування», який викладено на 17 сторінках, аналітично опрацьовані нові сучасні роботи вітчизняних та зарубіжних авторів щодо теми дисертаційного дослідження. За даними літератури, дисертантом визначені питання, які на даний час залишаються відкритими і потребують уточнення та вивчення. У висновку до розділу

зазначені ключові аспекти проблеми – відсутність ранніх діагностичних критеріїв виникнення ускладнень при ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами, зокрема, опрацьовано доцільність імуноферментного визначення активності NSE та титру білка S100 як маркерів ранньої діагностики, наявності та інтенсивності перебігу деструктивно-дегенеративних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його ятрогенному компресійно-токсичному ураженні. Ці питання фактично і склали основу дисертаційного дослідження.

Розділ написано аналітично виважено, з критичним підходом до позитивних та негативних результатів лікування пацієнтів з ЯКТУ НАН.

Зауважень до розділу немає.

У 2 розділі «Виклад загальної методики й основних методів дослідження» на 22 сторінках у 4-х підрозділах викладено програму, характер та об'єм виконаних досліджень.

Наукове дослідження виконано на кафедрі терапевтичної стоматології, науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та на базі стоматологічного відділення міського комунального підприємства «Міський стоматологічний центр» (м. Вінниця).

Перший етап полягав у виконанні експериментальної частини роботи (n=63 кролів), згідно із завданнями дослідження, другий етап – це проспективний клінічний аналіз результатів лікування та спостереження за 40 хворими в гострий період ЯКТУ НАН пломбувальними матеріалами.

У розділі детально описано виконання експерименту з моделювання ЯКТУ НАН, що підтверджено патентом на корисну модель. Застосовано високоінформативний метод визначення кровотоку за допомогою лазер-доплерографічної флоуметрії. З метою діагностики ураження НАН пломбувальними матеріалами та динаміки ефективності лікування патологічного процесу автором використаний сучасний метод імуноферментного аналізу сироватки крові за титрами NSE та білка S 100.

Електроодонтометричне дослідження проведено на сучасному апараті «EndoEst 3D».

Опис методів дослідження систематизований за експериментальним та клінічним етапами, окремо наведені методи статистичної обробки отриманих результатів. В цілому, методи дослідження описані докладно, особливо це стосується авторської моделі ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва. Описані протоколи введення лікарських засобів, первинні (скринінгові) методи оцінки ефективності. Обрані методи математичної обробки даних адекватні та відповідають обсягу та розподілу результатів.

До розділу 2 зауважень немає.

Третій розділ «Результати клінічного, імуноферментного, електроодонтометричного та рентгенологічного обстежень осіб різних груп дослідження із ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами» викладений на 18 сторінках. Складається з 3 підрозділів, містить 2 таблиці і 5 рисунків.

Автор детально описує розподіл пацієнтів в залежності від пломбувального матеріалу, використаного у ендодонтичному лікуванні, з урахуванням хімічного складу діючої речовини та описує особливості клінічного перебігу ЯКТУ НАН у групах хворих. Автором доведено, що при використанні матеріалу на основі резорцин-формаліну у 65 % випадків (13 осіб) діагностували прояви невропатії зі різним ступенем іритації нервових структур: наявність вираженого больового синдрому з різким пульсуючим болем та прямою ірадіацією у вухо та скроню на тлі парестезії шкіри щоки, підборіддя, губи та ясен у зоні ураження. Серед 30% пацієнтів (6 осіб) – прояви больових відчуттів були менш інтенсивними, проте з вираженими явищами парестезії шкіри та слизових оболонок. І тільки в одній людині (5%) – відмічався різкий біль при накушуванні на причинний зуб та дотик до щоки ураженої ділянки.

При використанні паст на основі епоксидної смоли, у більшості пацієнтів 50% (10 осіб) – відмічалась гіпестезія шкіри щоки та нижньої губи з

присутнім ниючим болем. У 6 пацієнтів (30%) автор відмічає виражені симптоми, які ідентифікує як нейропатію *p. alveolaris inferior*: гіпестезію в ділянці щоки та кута рота, ясен на половині ушкодження НАН та вираженого болю тягнучого характеру з ірадіацією по тілу нижньої щелепи, 10% пацієнтів скаржились лише на оніміння щоки та нижньої губи, та у 2 пацієнтів (10%) – був присутній різкий біль при накушуванні на лікований зуб.

Результати досліджень динаміки активності нейрон-специфічної енолази та титрів білка S100 у сироватці крові хворих на ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики показали, що у осіб контрольної групи нейромаркерна активність в крові NSE не перевищувала $0,422 \pm 0,012$ нг/мл на початку та $0,428 \pm 0,008$ нг/мл ($p > 0,05$) в кінці спостереження - 30-та доба, а білка S100 - $0,496 \pm 0,019$ нг/мл на початку та $0,514 \pm 0,010$ нг/мл в кінці спостереження.

Натомість в групах спостережень хворих з діагнозом ЯКТУ НАН з 7-ї доби спостережень відмічалось наростання показників титрів NSE та білка S100, де 14 доба характеризується піковим зростанням показників нейромаркерів, що свідчить про наростання деструктивних явищ у нерві, та за рахунок аксонального транспорту і у трійчастому вузлі. Автором було доведено, що залучення до комплексного хірургічного та медикаментозного лікування нейропротектора на основі амантадину гідрохлорид, значно знижує рівні енолази ($4,542 \pm 0,064$ нг/мл та $6,084 \pm 0,105$ нг/мл, відповідно при $p < 0,001$) у 1,3 разу, а титра білка S100 у 1,2 разу ($7,460 \pm 0,084$ нг/мл та $8,754 \pm 0,062$ нг/мл при $p < 0,001$), порівняно з рівнями NSE та титру білка S100 підгрупи хворих, де не застосовували нейропротектор при ЯКТУ НАН резорцин формаліновою пастою на 7 добу лікування, а при ЯКТУ НАН епоксидною смолою у 1,6 разу ($3,26 \pm 0,063$ нг/мл та $5,124 \pm 0,038$ нг/мл, відповідно при $p < 0,001$) та 1,5 разу ($5,40 \pm 0,091$ нг/мл та $7,942 \pm 0,110$ нг/мл при $p < 0,001$) відповідно. Зазначені показники знижувались як на 14 так і 30 добу спостережень і становили: активність титра NSE на тлі патології резорцин формаліновою пастою у 1,3 рази ($7,58 \pm 0,116$ нг/мл та $9,726 \pm 0,137$

нг/мл на 14 добу) та у 2 рази ($2,29 \pm 0,104$ нг/мл та $4,442 \pm 0,069$ нг/мл на 30 добу), а титри білка S100 у 1,4 рази ($8,726 \pm 0,166$ нг/мл та $12,350 \pm 0,163$ нг/мл - 14 доба) та у 2,1 рази ($2,994 \pm 0,042$ нг/мл та $6,31 \pm 0,105$ нг/мл - 30 доба).

При ЯКТУ НАН пастою на основі епоксидних смол, на 14 та 30 добу захворювання, NSE зменшився у 1,5 рази ($5,392 \pm 0,050$ нг/мл та $8,338 \pm 0,111$ нг/мл) та у 2 рази ($1,394 \pm 0,032$ нг/мл та $2,794 \pm 0,050$ нг/мл), відповідно; зміни титрів білка S100- у 1,4 рази ($7,306 \pm 0,052$ нг/мл та $10,528 \pm 0,121$ нг/мл) та 3 рази ($1,956 \pm 0,054$ нг/мл та $5,660 \pm 0,072$ нг/мл), відповідно.

Доказом ефективності лікування пацієнтів з залученням до схеми протоколу нейропротекторів на основі амантадину гідрохлориду та доцільності використання лабораторного методу діагностики ступеня ураження НАН за нейромаркерною активністю є відомий спосіб визначення нейропровідності сили струму пульпи ЕОД. Автором доведено, що показники ЕОД так само, як і показники нейромаркерів, значно знижуються після проведеного комплексного лікування пацієнтів із залученням до терапії препаратів на основі амантадину гідрохлорид з $80,0 \pm 0,7$ мкА до $7,8 \pm 0,73$ мкА при патогенній дії пасти на основі резорцин-формаліну, та з $69,6 \pm 0,51$ мкА до $5,4 \pm 0,51$ мкА при дії епоксидної смоли.

Автором зроблені висновки, що проведення комплексного лікування, яке включає в себе, як медикаментозну терапію так і хірургічне видалення надлишкового матеріалу з нижньощелепного каналу має терапевтичний та клінічний ефект, але підсилення медикаментозної терапії призначенням нейропротектора амантадину гідрохлорид, на ряду з оперативним втручанням, значно покращує відновлення електрозбудливості пульпи поруч розташованих вітальних зубів, що може вказувати на відновлення нервових зв'язків утрачених в наслідок ЯКТУ НАН.

За матеріалами розділу опубліковано 9 наукових робіт.

Зауваження: При аналізі клінічних проявів ЯКТУ НАН, спричинених дією різних матеріалів бажано було б чітко дотримуватися класифікації ураження трійчастого нерва, диференціюючи одонтогенну невралгію та

невропатію, зокрема, нижньоальвеолярного нерву, та у відповідності до МКХ 10.

Четвертий розділ «Результати експериментального дослідження діагностики ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва з використанням нейромаркерів» викладений на 16 сторінках машинописного тексту, включає 3 підрозділи, містить 4 таблиці.

На підставі отриманих результатів дослідження, автором зроблені висновки, що модельне ЯКТУ НАН, супроводжується максимальною ($p < 0,05$) ескалацією активності NSE відносно фонового (початкового) рівня на 14 добу експерименту (критичний період) в 53,95 та 35,95 рази при використанні в якості пломбувального матеріалу, відповідно, сумішей на основі резорцин-формаліну або епоксидного амінополімеру, що вказує на наявність деструктивно-дегенеративних (некробіотичних) змін у волокнах нерва. 30-та доба ЯКТУ НАН характеризується активацією нейроглії, на користь чого свідчило вірогідне підвищення відносно вихідного рівня титрів білка S100 (на тлі Р-Ф матеріалу в 30,18 рази, на фоні ЕС - у 26,3 рази, відповідно), що вказує на інтенсифікацію процесів організації некротичного вогнища та наявну вторинну альтерацію нервових волокон та периневральних структур (асептичне запалення).

Імуноферментне визначення в сироватці крові змін активності титрів нейромаркерів (NSE та білок S100) в динаміці ЯКТУ НАН дозволяє оцінити наявність та глибину деструктивно-дегенеративних змін в його волокнах і може бути використане для експрес-діагностики, ефективності терапії та можливого прогнозу перебігу захворювання.

За критерієм деескалації активності NSE в умовах ЯКТУ НАН, Р-Ф пастою, досліджувані препарати автором були розташовані у такій послідовності: амантадину гідрохлорид > цитидину-5-монофосфату, ЦМФ, династрієвої солі > церебролізин > тіоктова кислота.

На тлі лікувального ведення кролям похідного адамантану – амантадину гідрохлориду, дозою 10 мг/кг в/ш, титри білка S100 в сироватці

крові кролів були вірогідно нижчою відносно тварин контрольної групи в середньому в 1,84 (Р-Ф) та 1,71 рази (ЕС).

Розділ закінчується переліком публікацій автора та результатами проведених досліджень. За матеріалами розділу опубліковано 8 наукових робіт.

Зауваження: назва розділу, на наш погляд, є невдалою, адже дисертант фактично не «досліджував діагностику» (як зазначено у назві), а проводив порівняльний аналіз нейропротекторної дії групи препаратів за умов експериментальної моделі ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва, на підставі чого і було зроблено ключові висновки роботи - як щодо алгоритму ранньої діагностики з використанням нейромаркерів в якості діагностичних критеріїв, так і амантадину гідрохлориду як пріоритетного нейропротектору при досліджуваному процесі ЯКТУ НАН.

П'ятий розділ «Біохімічні та цитометричні аспекти у механізмі нейропротекторної активності амантадину гідрохлориду на пізніх строках ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва кролів в структурах трійчастого вузла» (10 сторінок) містить 2 підрозділи та розкриває біохімічні та цитометричні аспекти у механізмі нейропротекторної активності амантадину гідрохлориду на пізніх строках ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва кролів в структурах трійчастого вузла. Матеріали, викладені в розділі доводять механізми дії препарату-лідера на ключові патогенетичні ланки ЯКТУ НАН, що має важливе теоретичне значення при травматичному пошкодженні нижньоальвеолярного нерву.

Розділ написаний у відповідності до поставлених задач.

За матеріалами розділу опубліковано 4 наукових праць.

Зауважень немає.

У розділі *"Аналіз і узагальнення результатів досліджень"* проведено детальний розбір та обговорення всіх отриманих результатів, які здобувач порівняв з літературними даними та різними поглядами на проблему

лікування ЯКТУ НАН. Власні результати автор інтерпретував у світлі сучасних досягнень медицини.

Висновки, їх 5, сформульовані у відповідності до поставлених задач дослідження.

Практичні рекомендації є конкретними, описують значення показників нейромаркерів, що вважаються нормою. Вказують конкретні строки лікування пацієнтів з ЯКТУ НАН для попередження розвитку незворотних процесів в нерві та трійчастому вузлі. Автором, зазначені конкретні терміни та дози застосування нейропротекторного препарату.

Автореферат та 24 опублікованих за матеріалами наукові роботи повноцінно розкривають суть змісту та результати виконаного дисертаційного дослідження.

В плані дискусії дисертанту пропонується надати пояснення деяких питань:

1. Які критерії слугували основою вибору досліджуваних нейропротекторних препаратів?
2. Які Ваші рекомендації практикуючому стоматологу щодо тактики лікування пацієнтів із ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва у гострий період?
3. Що саме включає поняття комплексне лікування пацієнтів із ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва у гострий період?

Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертаційна робота Погорілої Анни Василівни «Ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами: діагностика за активністю титрів нейромаркерів (NSE, білок S 100) та нейропротекторна терапія (експериментально-клінічне дослідження)», виконаної під керівництвом завідувачки кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктора медичних наук,

