

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Г.О. Вишневської «Патогенетичне обґрунтування регенеративної терапії у комплексному лікуванні осіб з хронічним генералізованим пародонтитом», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22.- стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України».

I. Актуальність теми.

Актуальність теми зумовлена тим, що в даний час захворювання тканин пародонта зустрічаються у 75– 90 % дорослих осіб. Найбільш поширеним з них є генералізований пародонтит, що згідно результатів епідеміологічних досліджень вражає від 92 до 98 % населення різних регіонів України в віці старше 40 років (Антоненко М. Ю., 2012; Білоклицька Г. Ф., Павленко Е. М., 2013). Тривалий хронічний перебіг захворювання із поступовим прогресуванням дистрофічно-запальних патологічних змін, недостатня ефективність існуючих методів лікування, збільшення числа рефрактерних, стійких до традиційної терапії форм генералізованого пародонтиту досить часто призводять до передчасної втрати зубів, погіршення якості життя пацієнтів, іноді із зниженням працездатності, що в цілому обумовлює велике медико-соціальне та економічне значення проблеми (Павленко О. В., Мазур І. П., 2003; Чумакова Ю. Г., 2008; Савичук Н. О., 2010; Білоклицька Г. Ф., Солнцева Т. О., 2011, Борисенко А. В., 2013). У зв'язку з цим розробка нових підходів до лікування захворювань пародонту, спрямованих на досягнення довгострокової стабілізації в перебігу генералізованого пародонтиту, займає одне з пріоритетних напрямків у розвитку сучасної стоматології. Серед них - тканинна інженерія, що базується на використанні для активації процесів репаративної регенерації тканинних структур чинників росту.

З погляду зазначеного дисертаційне дослідження, метою якого стало експериментально-клінічне обґрунтування нової концепції комплексного лікування осіб з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу II-III ступеня важкості з використанням регенеративних методик, є своєчасною і актуальною науковою задачею терапевтичної стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»):

- «Дослідити ефективність пептидних біорегуляторів і тромбоцитарних факторів росту при лікуванні захворювань пародонту» (Шифр НАМН 094.14: ДР № 0114U000381);

- «Корекція патогенетичних механізмів порушень метаболізму в тканинах ротової порожнини у пацієнтів в залежності від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний та ліпідний обмін» (Шифр НАМН 103.19, ДР № 0118U006996).

Дисертант була виконавцем окремих фрагментів цих робіт.

II. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Дисертаційна робота Г.О. Вишневської присвячена експериментально-клінічному обґрунтуванню нової концепції комплексного лікування осіб з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості з використанням регенеративних методик.

Для вирішення даної наукової задачі автором поставлені конкретні мета і задачі дослідження: провести аналіз особливостей пародонтологічного статусу пацієнтів з важкими формами генералізованого пародонтиту, хронічного перебігу, за зверненням; вивчити показники мікроциркуляції пародонту у пацієнтів з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості; вивчити ефективність застосування регенеративних

консервативних та хірургічних методик на експериментальних моделях пародонтиту; провести морфологічні дослідження змін пародонтального комплексу на «перекисній» моделі пародонтиту до та після використання ін'єкційної тромбоцитарної аутоплазми; провести морфологічні дослідження змін в тканинах пародонту щурів на експериментальній лігатурній моделі при застосуванні плазмогелю з тромбоцитарної аутоплазми та препарату гіалуронової кислоти; оцінити регенеративні можливості слизової оболонки ясеневого краю та альвеолярного відростку на підставі морфологічних досліджень; провести клінічну оцінку ефективності лікування генералізованого пародонтиту консервативними та хірургічними регенеративними методиками; вивчити ефективність лікування пацієнтів з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості на основі біохімічних показників ротової рідини при застосуванні консервативних та хірургічних регенеративних методик.

Дисертаційна робота Г.О. Вишневської виконана на сучасному науковому рівні та достатньому клінічному, експериментальному та лабораторному матеріалі. Використані методики клінічних, біохімічних, морфологічних, функціональних досліджень сучасні і дозволяють отримати достовірні результати, які оброблені за допомогою статистичних методів. На цій основі розроблено та запропоновано патогенетично обґрунтовану методику підвищення регенеративних можливостей тканин пародонту при генералізованому пародонтиті, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості за допомогою плазмотерапії та гіалуронової кислоти.

Для вирішення поставлених у дисертації задач автором проведені клінічні, експериментальні, біохімічні, морфологічні, функціональні дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості клінічних спостережень (260 хворих на генералізований пародонтит, серед них 147 осіб мали з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості), експериментальних (298 білих щурів стадного

розведення) та лабораторних досліджень. Використані методи дослідження адекватні поставленій меті та завданням дослідження, а самі методики є сучасними та високоінформативними. Об'єм клінічних та лабораторних досліджень достатній і дозволяє отримати достовірні результати, які оброблені математичними методами за допомогою персональних комп'ютерів.

Представлений у роботі ілюстративний матеріал повністю підтверджується результатами досліджень. Висновки відображають основний зміст дисертації, практичні рекомендації науково обґрунтовані.

Новизна основних положень та висновків дисертації, її наукове та практичне значення.

Дисертаційній роботі Г.О. Вишневської притаманні певний науково-методичний рівень досліджень та достатній об'єм фактичного матеріалу, що дозволило авторові обґрунтувати низку нових теоретичних положень і конкретних практичних рекомендацій. Отримані у ході виконання дисертації дані є основою розробки патогенетично обґрунтованої схеми застосування регенеративної терапії у комплексному лікуванні хворих з генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості хронічного перебігу.

Автором встановлено, що комбіноване застосування плазмогелю та гіалуронової кислоти стимулює кістковий метаболізм, «перекисна» модель пародонтиту призводить до деструкції епітелію і структури сполучної тканини, витонченню колагенових волокон і їх гомогенізації, в структурі кістки відзначається наявність лакун, заповнених клітинно-запальним інфільтратом, змінено структуру остеоїда, використання ін'єкцій тромбоцитарної аутоплазми у тварин на «перекисній» моделі пародонтиту призводить до активного процесу репаративної регенерації сполучної тканини, активного процесу ремоделювання кісткової тканини, а через три тижні до повної регенерації тканин пародонту, відновленню структури сполученої тканини, Вперше на експериментальних моделях пародонтиту науково обґрунтовано застосування різних форм аутоплазми (ін'єкційної та

плазмогелю), в експерименті на «перекисній» та «лігатурній» моделях пародонтиту доведено, що використання препаратів, підвищуючих регенераторні можливості пародонту (ін'єкційні форми аутоплазми та плазмгель з гіалуроновою кислотою), призводять до зниження загальної протеолітичної активності, активності еластази, лужної фосфатази, підвищення інгібітору трипсину в сироватці крові, зниження ступеню атрофії альвеолярного відростка щелеп; доведено, що застосування хірургічних методик регенеративного лікування генералізованого пародонтиту II-III ступеня важкості призводить до зменшення глибини рецесії та відновлення епітеліального прикріплення, зменшення ураження фуркацій, а також рухомості зубів; встановлено, що найбільш виражений терапевтичний ефект відмічається при застосуванні плазмогелю в комбінації з гіалуроновою кислотою та i-PRF для підтримуючої терапії кожних 6 місяців.

Практичне значення даної дисертаційної роботи полягає в розробці методики підвищення регенеративних можливостей тканин пародонту при генералізованому пародонтиті, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості за допомогою плазмотерапії та гіалуронової кислоти, використання якої забезпечує тривалу стабілізацію дистрофічно-запального процесу в пародонті. Запропоновано спосіб хірургічного лікування генералізованого пародонтиту, який передбачає застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, та гіалуронової кислоти у поєднанні з колагеновою мембраною та надруковано методичні рекомендації «Алгоритми застосування плазмотерапії в стоматології».

Результати проведених досліджень впроваджені в лікувальній роботі та в навчальному процесі на кафедрах стоматологічного профілю Одеського національного медичного університету, на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, на кафедрі хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету, в стоматологічній поліклініці №1 (Одеса), в стоматологічній клініці «Зубна майстерня» (Харків), в

стоматологічній клініці «Granddent» (Одеса), в стоматологічній клініці «Geneva» (Одеса), в стоматологічній клініці Сімейна стоматологія «Ваш Зубний» (Одеса), в стоматологічній клініці «Доктор Смайл» (Одеса).

Отримані результати проведених наукових досліджень відображені в достатній кількості (23 роботи) надрукованих наукових праць. З них 5 статей у наукових фахових виданнях України (в тому числі 1 стаття у журналі, включеному до наукометричної бази Web of Science), 15 статей у наукових фахових виданнях інших країн (в тому числі 2 статті у журналі, включеному до наукометричної бази Scopus), 2 патенти України на корисну модель, 1 огляд літератури (у журналі, включеному до наукометричної бази Scopus), 1 тези у матеріалах конференції.

III. Оцінка змісту роботи, її значення в цілому та зауваження

Дисертаційна робота Г.О. Вишневської «Патогенетичне обґрунтування регенеративної терапії у комплексному лікуванні осіб з хронічним генералізованим пародонтитом» оформлена згідно вимог МОН України. Вона побудована за класичною схемою, основний текст роботи викладений на 396 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (338 джерел, з яких 221 написано латиницею) і додатку. Робота ілюстрована 173 рисунками, містить 38 таблиць.

У “Вступі” дисертації викладеному на десяти сторінках, відображена актуальність теми, зв'язок з науковими програмами Державної установи «Інститут стоматології НАМН України», окреслені об'єкт та предмет дослідження, наукова новизна, практична значимість отриманих результатів, особистий внесок здобувача та апробація результатів дисертації. Конкретно і чітко сформульована мета та завдання дослідження. Зауважень немає.

Розділ 1 Огляд літератури «Сучасні теорії патогенезу та підходи до лікування хронічного генералізованого пародонтиту» складається із 8-ми підрозділів. У першому підрозділі викладені літературні дані стосовно інтенсивності і поширеності захворювань пародонту. В другому підрозділі відображені дані стосовно сучасних аспектів етіології та патогенезу запальних захворювань тканин пародонту. В третьому описано основні напрямки комплексної терапії патології пародонту. З четвертого по восьмий розділи викладені дані стосовно регенеративної терапії хронічного генералізованого пародонтиту. Наявне зауваження щодо об'єднання усіх підрозділів з регенеративної терапії в один.

Автором критично оброблена значна кількість літературних джерел і наукових публікацій останніх років. Зроблений правомірний висновок, щодо необхідності нових досліджень стосовно вивчення підвищення регенеративних можливостей тканин пародонту за допомогою комбінованого застосування плазмотерапії та гіалуронової кислоти. Розділ викладений на 32 сторінках.

Розділ 2 «Матеріали, об'єкти і методи дослідження» складається з 11-и підрозділів. Дисертантка наводить опис дизайну виконаних досліджень на усіх етапах. В другому підрозділі описано експериментальні дослідження. В окремих підрозділах описані методи виготовлення регенеративних препаратів та серії експериментальних досліджень. В третьому підрозділі наведене клінічне обстеження 260-ох пацієнтів, описано клініко-рентгенологічні методи дослідження стану зубів і тканин пародонта у пацієнтів. З метою об'єктивної оцінки стану пародонта визначали: індекс зубного нальоту (PL) О'Лірі, кровоточивість при зондуванні (індекс BOP), рухливість зубів (P3), стан кісткової тканини в області фуркації (Куцевляк В.Ф., Лахтін Ю.В., 2002)., а також вимірювали глибину пародонтальних кишень, втрату епітеліального прикріплення (БЕП) та величину рецесії ясен у мм в 6 точках (сайтах) навколо кожного зуба. Результати всіх визначень вносили в розроблену «Карту пародонтологічного обстеження». В четвертому підрозділі ретельно описано

методи регенеративної терапії у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом. Також описані рентгенологічні, лабораторні, морфологічні, функціональні та статистичні методи досліджень. Розділ викладений на 33 сторінках, зауважень немає.

Розділ 3 «Стан тканин пародонту у хворих з генералізованим пародонтитом II-III ступеня». У цьому розділі визначені клінічні особливості стану пародонта 260 хворих на генералізований пародонтит II-III ступеня. Виявлено, що більше половини пацієнтів, що входять в обстеження, раніше зверталися за стоматологічною допомогою маючи симптоми захворювань пародонту близько 5 років та у більшості пацієнтів незадовільна гігієна порожнини рота пов'язана з відсутністю знань і мотивації до раціональної індивідуальної гігієни, а також виникненням кровоточивості і больових відчуттів в процесі чистки зубів.

Розділ викладений на 9 сторінках, добре ілюстрований 7 рисунками.

Розділ 4 «Експериментальне обґрунтування застосування комбінованих регенеративних препаратів аутоплазми та гіалуронової кислоти». Перший та другий підрозділи присвячені впливу аутоплазми, плазмогелю з тромбоцитарною аутоплазмою та препарату гіалуронової кислоти на тканини пародонту при ін'єкційному введенні в умовах моделювання пародонтиту у щурів. Доведена остеотропна дія плазми, збагаченої тромбоцитами, яка пояснюється високим вмістом в тромбоцитах великої кількості факторів росту. Дослідження біохімічних показників тканин пародонтального комплексу при лікуванні роздільно плазмогелем та препаратом гіалуронової кислоти свідчить про ефективність кожного з цих препаратів для застосування в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, але при цьому найвірогідніше покращення біохімічних показників відзначалось в групі щурів, яким для лікування використовували схему комбінованого застосування цих препаратів. В третьому підрозділі наведено визначення стану кісткового метаболізму при лікуванні експериментального пародонтиту плазмогелем та гіалуроновою кислотою. Доведено, що комбіноване

застосування препаратів аутоплазми та препарату гіалуронової кислоти підвищує регенеративні можливості пародонту та має здатність покращувати стан антиоксидантної системи пародонтальних тканин та покращує метаболічні процеси в м'яких та твердих тканинах пародонтального комплексу.

Розділ викладений на 38 сторінках, ілюстрований 15 таблицями.

Морфологічні зміни в пародонтальному комплексі щурів при застосуванні консервативних та хірургічних регенеративних методик проаналізовані у сьомі підрозділах **5 розділу** дисертації. На основі морфологічних досліджень виявлено, що ін'єкційна форма тромбоцитарної аутоплазми має двофазність впливу на пародонтальний комплекс тканин. Одразу після завершення курсу ін'єкцій тромбоцитарної аутоплазми відзначається активація метаболічних та регенеративних процесів в пародонті, запускається активний процес ремоделювання кісткової тканини та посилення остеокластичної резорбції «старої» кістки та формування «нової» кістки. У віддалені терміни спостереження відбувається формування нового епітеліального прикріплення, відновлення структури сполучної тканини багатою кількістю новоутворених судин, стабілізація кісткової резорбції. Констатовано, що плазмгель з тромбоцитарної аутоплазми більше провокує регенерацію колагенових волокон та періодонтальної зв'язки, а препарат гіалуронової кислоти стимулює регенерацію альвеолярної кістки, так як саме на препаратах цієї групи була виявлена значна кількість осередків осифікації, також в даному дослідженні гіалуронова кислота ще провокувала ріст нових судин. Проведені дисертантом морфологічні дослідження свідчать, про прискорення процесів загоювання м'яких тканин та регенерацію кістки альвеолярного відростка під впливом тромбоцитарних факторів росту, гіалуронової кислоти та амніотичної мембрани.

Розділ викладений на 74 сторінках, добре ілюстрований 3 таблицями та 93 рисунками. Зауважень немає.

Розділ 6 «Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування генералізованого пародонтиту при застосуванні консервативних та хірургічних регенеративних методик». Дисертантом доведена ефективність застосування препаратів аутоплазми та препарату гіалуронової кислоти в комплексному лікуванні пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтом. Встановлено, що застосування в комплексі препаратів аутоплазми та гіалуронової кислоти призводить до формування нових судин в тканинах пародонтального комплексу та покращує еластичність судинної стінки мікроциркуляторного русла. Вважається, що довготривалий результат підтримується ін'єкційним введенням кожні 6 місяців препарату i-PRF, для зменшення прозапальної активності за рахунок фібронектину, який входить до складу даного препарату плазми, а також за рахунок тромбоцитарних факторів росту стимулювання неоангеогенезу. Отримані результати по визначенню вмісту гіалуронової кислоти в ротовій рідині хворих дали дисертанту можливість зробити висновок, що її рівень після лікування препаратами аутоплазми та препаратом гіалуронової кислоти на різних термінах спостереження був високим у всіх групах тому що препарати аутоплазми і гіалуронової кислоти збільшують продукцію власної гіалуронової кислоти, але через 6 місяців необхідно проводити підтримуючу терапію препаратом аутоплазми для утримання терапевтичного ефекту. Встановлено, що застосування консервативних та хірургічних регенеративних методик призводить до покращення клініко-лабораторних показників у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом II-III ступеня важкості, а саме до зменшення глибини пародонтальних кишень, зменшення глибини рецесії, зменшення втрати епітеліального прикріплення та рухливості зубів, зменшення активності оксигеназ і збільшення активності каталази.

Розділ викладений на 99 сторінках, добре ілюстрований 37 таблицями та 61 рисунком. Зауважень немає.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» представляє собою резюме всієї роботи. У ньому приведене обґрунтоване обговорення

результатів проведених клінічних, експериментальних, біохімічних, морфологічних, функціональних досліджень.

Висновки витікають із проведених автором досліджень. Запропоновані практичні рекомендації відображають отримані результати дослідження.

Таким чином, дисертаційна робота Г.О. Вишневської має науковий інтерес і практичне значення. Принципових зауважень щодо оформлення дисертації немає, виявлені погрішності не впливають на суть і позитивну оцінку роботи.

При ознайомленні з роботою виникли деякі запитання, на які бажано отримати відповідь в порядку дискусії:

1. Чому Ви вибрали тільки критерій Стюдента для статистичної обробки?

2. Які терміни диспансеризації Ви рекомендували Вашим пацієнтам? Чи відрізнялись вони залежно від груп лікування?

3. За якими критеріями Ви призначали засоби індивідуальної гігієни Вашим пацієнтам? Чому вони не відрізнялись залежно від груп лікування?

Незважаючи на виявлені незначні недоліки, принципових зауважень щодо оформлення, подання матеріалу в дисертації та суті викладених результатів немає.

Опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації. Автореферат дисертації написаний згідно вимог МОН України, його зміст відповідає суті й основним положенням дисертації, які виносяться на захист.

Заклучення.

Дисертаційна робота Г.О. Вишневської «Патогенетичне обґрунтування регенеративної терапії у комплексному лікуванні осіб з хронічним генералізованим пародонтитом» є завершеним науковим дослідженням, присвяченим експериментально-клінічному обґрунтуванню нової концепції комплексного лікування осіб з генералізованим пародонтитом, хронічного перебігу, II-III ступеня важкості з використанням регенеративних методик. За

своєю актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, їх достовірністю й новизною, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків робота повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від № 656 від 19.08.2015), а її автор Г.О. Вишневська заслуговує пошукуваного ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент

професор кафедри терапевтичної стоматології

Національного медичного університету

імені О.О.Богомольця,

доктор медичних наук,

професор



Ю.Г. Коленко

