

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Герелюка В. І.
на кандидатську дисертацію Воловик Ірини Анатоліївни "Корекція гіпоксії
в комплексному лікуванні захворювань пародонта", представлену на
здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук в спеціалізовану
Вчену Раду Д 26.613.09 Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за спеціальністю 14.01.22 -
стоматологія**

I. Актуальність теми

Захворювання пародонта на сьогоднішній день займають одне з провідних місць серед основних стоматологічних захворювань в Україні та світі. Це викликано їх високим рівнем розповсюженості, складною етіологією і патогенезом. Серед клінічних форм ураження пародонта переважають хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит різного ступеня тяжкості. Враховуючи різноманітність етіологічних факторів місцевого та загального генезу, першочергове місце посідають дослідження патогенетичних механізмів в розвитку запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта. До цього часу немає чіткого і точного уявлення про всю повноту гіпоксичних та метаболічно-енергетичних порушень та їх значення у виникненні, характеру перебігу, ступені тяжкості та прогресуванні патологічних процесів в тканинах пародонта. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, лікування захворювань пародонта залишається надзвичайно складним завданням. Серед першочергових проблемних питань стоїть пошук ефективних шляхів попередження та комплексного лікування захворювань тканин пародонта з урахуванням впливу на етіологічний чинник та патогенетичні ланки нормалізації кисневого гомеостазу та метаболізму клітин.

Таким чином, тема даної дисертаційної роботи є досить актуальною для сучасної стоматології.

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

Дисертаційна робота І. А. Воловик є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця згідно планом МОЗ України на тему: «Інноваційні підходи до діагностики та лікування твердих тканин зубів, захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота» (номер державної реєстрації 0114U001355). Дисертант є безпосереднім виконавцем окремого фрагменту досліджень зазначеної теми.

II. Ступінь обґрунтованості і достовірність наукових положень, висновків, рекомендацій, наукова новизна та практичне значення дисертаційної роботи, повнота викладу в опублікованих працях

Дисертаційна робота І. А. Воловик присвячена підвищенню ефективності комплексного лікування хворих молодого віку із захворюваннями пародонта шляхом клініко-експериментального обґрунтування та розробки методу корекції гіпоксії у тканинах пародонта на основі використання озонотерапії та фармакологічної композиції.

Для вирішення поставленої наукової задачі автором поставлені конкретні завдання дослідження стосовно визначення особливостей клінічних проявів та маркерів гіпоксичних, циркуляторних та метаболічно-енергетичних змін у хворих молодого віку на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит початкового - I ступеня; обґрунтування та розроблення нової фармакологічної композиції для корекції гіпоксії шляхом визначення її цитотоксичних та антигіпоксичних властивостей на культурі клітин епітеліального походження; визначення ефективності розробленої фармакологічної композиції в умовах експериментальної гіпоксії на лабораторних тваринах. На цій основі розробити патогенетично спрямовану лікувальну схему корекції гіпоксії шляхом застосування озонотерапії та фармакологічної композиції в комплексному лікуванні хворих, оцінити її ефективність у найближчі та віддалені терміни спостереження та розробити практичні рекомендації.

Дисертаційна робота І. А. Воловик виконана на сучасному науковому рівні та достатньому клінічному та лабораторному матеріалі. Для вирішення поставлених у дисертації завдань автором проведено клінічні, рентгенологічні, біохімічні, молекулярно-генетичні, експериментальні та інші лабораторні дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості клінічних спостережень (109 пацієнтів) та лабораторних досліджень (28 щурів). Використані методи сучасні, адекватні поставленим завданням і меті дисертаційної роботи, мають високу інформативність та дозволяють отримати вірогідні результати. Об'єм клінічних та лабораторних досліджень достатній і дозволяє отримати достовірні результати. Отримані дані оброблені з глибоким статистичним аналізом і використанням сучасних методик.

Автором доповнено наукові дані та визначено характерні особливості маркерів гіпоксії, дисфункції ендотелію судин, прооксидантно-антиоксидантної системи та метаболічно-енергетичних процесів в тканинах пародонта і ротовій рідині хворих, залежно від клінічної форми захворювань пародонта. Проведено кореляційний аналіз між показниками клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень. Вперше, на основі отриманих даних, запропоновано авторський індекс компенсації гіпоксії НСІ. Вперше експериментальною моделлю на культурі епітеліальних клітин тестами цитотоксичності розроблено нову фармакологічну композицію "Цитогексизол" із трьох препаратів (Цитофлавін, Хлоргексидин, Метронідазол), а за умов експериментальної гіпоксії доведено її значні антигіпоксичні властивості. Вивчено характер впливу та спектр властивостей композиції на експериментальній моделі гіпоксії на лабораторних тваринах. Дисертантом обґрунтовано та розроблено схему корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих із захворюваннями пародонта. Підвищено ефективність комплексного лікування хворих молодого віку із захворюваннями пародонта. Наукові положення, узагальнення і висновки були отримані і сформульовані автором на основі поглибленого аналізу клінічних, лабораторних і експериментальних даних.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в обґрунтуванні та розробці для комплексного лікування хворих із захворюваннями пародонта патогенетично спрямованої схеми корекції гіпоксії, яка передбачає проведення професійної гігієни та курсу озонотерапії у хворих на гінгівіт, а також курсу озонотерапії та композиції "Цитогексизол" у хворих на генералізований пародонтит. Клініко-лабораторними дослідженнями показано високий терапевтичний ефект схеми у найближчі та віддалені терміни. Застосування схеми призводить до подовження термінів ремісії та стабілізації патологічного процесу в пародонті. Розроблено практичні рекомендації.

Висока ефективність запропонованої автором схеми лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит переконливо підтверджена позитивними клінічними та лабораторними даними. Отримані результати дозволяють рекомендувати науково обґрунтований метод лікування з для широкого застосування в стоматологічній практиці. Запропонований автором метод та результати дисертаційного дослідження впроваджені в стоматологічних та навчальних закладах різних міст України.

Результати проведених наукових досліджень відображені в достатній кількості (12 робіт) надрукованих наукових праць, з них 10 статей у фахових виданнях рекомендованих ДАК МОН України (1 стаття - одноосібно), 1 стаття в іноземному виданні, 1 - у вигляді тез у збірнику матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції.

III. Оцінка змісту дисертаційної роботи, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота І. А. Воловик "Корекція гіпоксії в комплексному лікуванні захворювань пародонта" побудована за традиційною схемою і складається з анотації, вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який містить 235 літературних джерел, з них 138 - кирилицею та 97 - латиницею. Роботу

викладено на 222 сторінках машинопису, ілюстровано 62 таблицями та 45 рисунками.

У вступі автор на основі вивчення найважливіших джерел літератури останніх років конкретно та достатньо повно обґрунтовує актуальність теми дисертації. Мета роботи та завдання дослідження сформульовані чітко з урахуванням всього комплексу досліджень. Вступ викладено на 10 сторінках, особливих зауважень немає.

В огляді літератури (Розділ 1) представлений аналіз літератури щодо сучасних поглядів на роль дефіциту кисню в розвитку різних патологічних процесів, формування відповідних компенсаторно-приспосувальних реакцій до змін кисневого гомеостазу, механізми гіпоксичної модуляції у розвитку захворювань пародонта та способи їх лікування з урахуванням ланки гіпоксії в патогенезі. Розділ складається з двох підрозділів.

В першому підрозділі 1.1 детально проаналізовані механізми ушкодження клітин при гіпоксії; стадії розвитку гіпоксії; роль дефіциту кисню у формуванні компенсаторно-приспосувальних та патологічних реакцій; значення та біологічна роль гіпоксія-індуцибельного фактору HIF; взаємозв'язок HIF з рядом інших важливих патогенетичних ланок, зокрема, з факторами ангиогенезу (судинним ендотеліальним фактором росту VEGF), ендотеліальної дисфункції (ендотеліальною NO-синтазою), експресію запальних цитокінів та метаболічними ферментами (фосфогліцераткіназою, сукцинатдегідрогеназою та лактатдегідрогеназою); описано роль гіпоксії, судинних та метаболічних порушень у розвитку захворювань пародонта.

Аналіз даних літератури стосовно стратегії і принципів лікування захворювань пародонта з урахуванням порушеного кисневого гомеостазу представлений в другому підрозділі 1.2. Автором відзначено, що особливої уваги заслуговують препарати з антигіпоксичними, антиоксидантними та метаболічними властивостями. Також, зосереджено увагу на ролі озонотерапії серед фізіотерапевтичних методів підвищення оксигенації тканин та зроблено висновок про її високу терапевтичну ефективність.

В огляді літератури автором переконливо показано про недостатність наукових даних стосовно досліджень молекулярних механізмів патогенетичних порушень при гіпоксії та компенсаторно-приспосувальних реакцій до змін кисневого гомеостазу при захворюваннях пародонта. Підкреслено необхідність їх подальшого вивчення. Зроблено цілком правомірний висновок, що до цього часу залишаються невирішеними питання стосовно ефективних методів нормалізації оксигенації тканин при різних нозологічних формах захворювань пародонта та диференційованого підходу до призначення озонотерапії та антигіпоксантів в комплексному лікуванні хворих.

Таким чином, дані огляду літератури вказують на актуальність обраного автором напрямку дослідження. Даний розділ займає достатній об'єм, викладений на 20 сторінках, зауважень не викликає.

Розділ 2 "Матеріали та методи дослідження" викладений на 15 сторінках, містить вісім підрозділів.

В підрозділі 2.1 наведено загальну характеристику обстежених, їх розподіл на групи за клінічним діагнозом та на підгрупи, залежно від методу лікування (66 хворих за запропонованою схемою корекції гіпоксії та 36 хворих за загальноприйнятим методом). Методологічно правильним є встановлення, що інтенсивність ураження тканин пародонта у пацієнтів відповідного діагнозу після проведення рандомізації статистично значимо не відрізнялися між собою до проведення лікування. Побажання: на мою думку, доцільнішим було б провести розподіл хворих на групи, залежно від методу лікування, та на підгрупи за клінічним діагнозом.

В наступних підрозділах 2.2, 2.3 та 2.4 достатньо детально описано методики клінічних, біохімічних, молекулярно-генетичних та інших лабораторних досліджень хворих. Клініко-рентгенологічні дослідження проведено на кафедрі терапевтичної стоматології та базі СМЦ НМУ імені О. О. Богомольця, біохімічні дослідження - на базі Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, молекулярно-генетичні - на базі лабораторії нейробіохімії Інституту нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМИ України.

Підрозділ 2.3 називається "Лабораторні методи дослідження", в якому описано лише метод біохімічного дослідження, отже, чи не логічнішим було б так його і назвати: "Біохімічні методи дослідження"?

В підрозділі 2.5 представлено експериментальні методи дослідження фармакологічних препаратів та запропонованої фармакологічної композиції на цитотоксичність на культурі епітеліальних клітин. Даний підрозділ складається ще з двох власних підрозділів: в підрозділі 2.5.1 дослідження проведені в звичайних умовах, в підрозділі 2.5.2 - в умовах експериментальної гіпоксії. Цитологічні дослідження проведено на базі Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України.

Абсолютно логічним було подальше проведення експериментального дослідження вже на лабораторних тваринах за умов гіпоксії для з'ясування властивостей запропонованої фармакологічної композиції, методика якого наведена у підрозділі 2.6. Даний підрозділ теж складається з двох власних підрозділів: в підрозділі 2.6.1 проведені дослідження тканин пародонта тварин, в підрозділі 2.6.2 - дослідження на визначення загальної токсичності. Це вважаю правильним методологічним підходом. Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах проведено на базі ДУ "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМИ України".

Описання методик лікування наведено в підрозділі 2.7. Комплексне лікування розпочиналось з проведення мотивації хворих на належний рівень гігієни, навчання правилам раціональної індивідуальної гігієни ротової порожнини та процедури професійної гігієни ротової порожнини. Надалі, хворим контрольної підгрупи (36 хворих) призначали курс місцевого медикаментозного лікування, згідно протоколу МОЗ України, а хворим основної підгрупи (66 хворих) місцеве лікування проводили за запропонованою схемою корекції гіпоксії. Згідно розробленої схеми, хворим на хронічний катаральний гінгівіт призначали курс місцевої озонотерапії, хворим на генералізований пародонтит - курс озонотерапії та композиції "Цитогексизол".

Достатньо детально описано критерії оцінювання результатів лікування у найближчі та віддалені терміни спостереження.

В даному підрозділі наведено формулу для розрахунку запропонованого авторського індексу компенсації гіпоксії HSI. Можливо, потрібно винести описання даного індексу та формулу для розрахунку в окремий підрозділ?

В підрозділі 2.8 наведено методики статистичного аналізу. Методики обрано грамотно та у відповідності до виду дослідження кожного розділу.

Загалом, методи дослідження в науковій роботі сучасні, інформативні та адекватні поставленим завданням. Деякі методики описані досить детально, можна було обмежитись лише посиланнями на авторів.

В розділі 3 наведено результати експериментальних досліджень обраних фармакологічних препаратів на цитотоксичність на культурі епітеліальних клітин. Розділ викладений на 13 сторінках, містить два підрозділи.

В підрозділі 3.1 представлено результати проведених експериментальних досліджень на цитотоксичність на культурі епітеліальних клітин з метою розроблення раціонального складу нової фармакологічної композиції місцевої дії для корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих. Отримані дані стали підґрунтям для розробки нової композиції "Цитогексизол", до складу якої входить Цитофлавін®, Метронідазол та Хлоргексидин. В підрозділі 3.2 встановлено, що за умов створення кобальт-індукованої гіпоксії життєздатність клітини під впливом аплікації нової композиції значно підвищується. За результатами досліджень можна стверджувати, що композиція "Цитогексизол" має виражені антигіпоксичні, цитопротекторні та відновлювальні властивості.

Розділ добре ілюстрований, містить 4 таблиці та 8 малюнків. Можливо, етапи проведення (рисунок планшетів) даних досліджень необхідно було б відобразити не в основному тексті дисертації, а винести в додатки?

Розділ 4 присвячений результатам експериментальних досліджень запропонованої композиції на лабораторних тваринах за умов гіпоксії. Розділ викладений на 8 сторінках, містить два підрозділи.

За отриманими результатами біохімічних досліджень виявлено, що при моделюванні умов гіпоксії відбуваються зміни в організмі та тканинах пародонта щурів, про що свідчить розвиток в них запалення, дисбіозу, зниження антиоксидантної активності, порушення метаболізму тощо (підрозділ 4.1). Отримані дані впливу композиції "Цитогексизол" та у порівнянні з відомим гелем "Квертулін" дають можливість зробити висновок про позитивні властивості на тканини пародонта обох препаратів в умовах експериментальної гіпоксії, але більш виражені антиоксидантні та метаболічні властивості у композиції "Цитогексизол". За даними дослідження гематологічних показників та біохімічних показників слизової оболонки шлунку щурів встановлено відсутність загальної токсичності нової композиції, що описано в підрозділі 4.2.

Розділ написано достатньо лаконічно, містить конкретну інформацію, ілюстрований 3 таблицями та 1 малюнком.

Розділ 5 присвячений вивченню особливостей прояву гіпоксичних, судинних та метаболічно-енергетичних змін у хворих із захворюваннями пародонта. Розділ викладений на 27 сторінках, містить три підрозділи.

В підрозділах 5.1, 5.2 та 5.3 детально описано показники клінічних, рентгенологічних, біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень у хворих на хронічний катаральний гінгівіт, генералізований пародонтит початкового та I ступеня, відповідно. В розділі показано, що при прогресуванні патологічного процесу в тканинах пародонта результатами біохімічних досліджень виявлено підвищення інтенсивності перекисного окислення мембран клітин, поступове зниження активності антиоксидантної системи захисту та поглиблення метаболічних порушень. За даними результатів молекулярно-генетичних досліджень встановлено характерні особливості експресії маркера гіпоксії, судинного ендотеліального фактору, ендотеліальної нітроксидсинтази та ферментів різних шляхів метаболізму у хворих із хронічним катаральним гінгівітом та генералізованим пародонтитом. Так, зокрема, при прогресуванні захворювання в тканинах пародонта було виявлено значне підвищення експресії гіпоксія-індуцибельного фактору та ферменту анаеробного гліколізу

лактатдегідрогенази. Результати цих досліджень стали основою для розробки індексу компенсації гіпоксії та розрахунку рівня гіпоксичних, судинних та метаболічних порушень при різних клінічних формах захворювань пародонта. Детально описані в даному розділі результати молекулярно-генетичних досліджень тканин пародонта можуть вважатись фундаментальними.

Дисертантом достатньо детально проаналізовано та встановлено кореляційні зв'язки різної сили за критерієм Спірмена між клінічними, біохімічними та молекулярно-генетичними показниками, які відображені у розділі на відповідних діаграмах.

Отримані дані клініко-лабораторних досліджень являються переконливим обґрунтуванням необхідності розробки диференційованої схеми корекції гіпоксії із застосуванням озонотерапії та фармакологічного препарату з антигіпоксичними та метаболічними властивостями в комплексному лікуванні хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит.

Розділ дуже добре ілюстрований, містить 15 таблиць та 9 малюнків.

Можливо, після розділу "Матеріали та методи дослідження" потрібно було б спочатку описати особливості стану гіпоксичних, судинних та метаболічних порушень у хворих (тобто розділ 5), який логічно та методично обґрунтував би необхідність розробки та проведення експериментальних досліджень нової композиції (тобто розділ 3 та 4).

Оцінка ефективності методу корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих у найближчі терміни спостереження приведена у розділі 6. Розділ викладений на 43 сторінках, містить три підрозділи.

В підрозділах 6.1, 6.2 та 6.3 дуже детально описано результати лікування у найближчі терміни за показниками клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень у хворих на хронічний катаральний гінгівіт, генералізований пародонтит початкового та I ступеня, відповідно. За оцінкою клінічної ефективності встановлено більш ранні терміни ліквідації запалення та більший відсоток хворих зі станом "нормалізації" У хворих, що проходили лікування за розробленою схемою корекції гіпоксії, порівняно до

загальноприйнятої методики, за оцінкою клінічної ефективності встановлено більш ранні терміни ліквідації запалення та більший відсоток хворих зі станом "нормалізації", виявлено більш позитивні зміни біохімічних показників перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи, метаболічних процесів та молекулярно-генетичних показників судинних, метаболічних маркерів та маркеру кисневого гомеостазу. Логічно зроблений висновок про високу ефективність запропонованої схеми лікування у найближчих термінах спостереження.

Розділ дуже добре ілюстрований, містить 21 таблицю та 12 малюнків. Можливо доцільно в таблицях у підгрупах повторювати кількість пацієнтів.

Віддалені результати комплексного лікування хворих показано в розділі 7. Розділ викладений на 26 сторінках, містить три підрозділи.

В підрозділах 7.1, 7.2 та 7.3 описано віддалені результати лікування за показниками клінічних та лабораторних досліджень у хворих на хронічний катаральний гінгівіт, генералізований пародонтит початкового та I ступеня, відповідно. Отримані дані проведених досліджень показали високу ефективність запропонованої схеми лікування через 2 роки, оскільки встановлено клініко-рентгенологічну "стабілізацію" процесу в I, II та III групах у 94%, 94%, 88% хворих, на противагу хворим, що лікувались за загальноприйнятим методом - у 71%, 70%, 63% хворих, відповідно.

Розділ містить 12 таблиць. В кінці розділу наведено клінічні приклади, які ілюстровано 12 рисунками.

Детальний аналіз клінічних та лабораторних даних дозволив зробити висновок про необхідність визначення диференційованого підходу до проведення підтримуючої терапії, залежно від клінічного діагнозу.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження наведено на с. 179-192. В даному заключному розділі приведено обґрунтоване та детальне обговорення результатів проведених клінічних, біохімічних, молекулярно-генетичних, експериментальних та інших досліджень, достовірність яких підтверджується

статистичним аналізом. Автором об'єктивно проведено порівняння отриманих даних власних досліджень з подібними дослідженнями інших авторів.

Проведений глибокий кореляційний аналіз між показниками різних досліджень у хворих до та після лікування з ілюстрацією отриманих результатів статистичного аналізу, що відображені в розділах 5 та 6 на 15 діаграмах, заслуговує похвали.

В цілому, автором досить інформативно представлено результати отриманих досліджень. Але вважаю за необхідне поставити автору дисертації деякі запитання:

1. Як ви вважаєте, чим обумовлений позитивний антиоксидантний вплив озонотерапії на тканини пародонта ?

2. Що стало основою до розробки запропонованої схеми корекції гіпоксії в комплексному лікуванні хворих на гінгівіт та генералізований пародонтит?

Принципових зауважень щодо суті роботи, її оформлення, подання матеріалу в дисертації та викладених результатів немає.

Висновки логічно витікають із проведених автором досліджень, написані в достатній мірі, підтверджуються статистичним аналізом та представляють основні результати роботи, відповідно до поставлених завдань.

Автореферат та опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації.


Висновок

Дисертація Воловик Ірини Анатоліївни "Корекція гіпоксії в комплексному лікуванні захворювань пародонта", представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, є завершеною науковою роботою, присвяченою вирішенню актуальної наукової задачі стоматології - підвищення ефективності комплексного лікування хворих молодого віку із захворюваннями пародонта шляхом клініко-експериментального обґрунтування та розробки методу корекції гіпоксії у тканинах пародонта на основі використання озонотерапії та фармакологічної композиції.

За своєю актуальністю, метою і завданнями дослідження, науковою новизною, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів дослідження, висновків та практичному значенню дисертація І. А. Воловик відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р.) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри
терапевтичної стоматології
ДВНЗ „Івано-Франківський
національний медичний університет”,
доктор медичних наук, професор

В.І. Герелюк


17.04.2018р

