

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Токмаковой Светланы Ивановны на диссертационную работу Лестевой Анастасии Геннадьевны на тему: «Эффективность местной терапии воспалительных заболеваний пародонта при ортодонтическом лечении пациентов», представленной в объединенный диссертационный совет 99.2.074.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.7. Стоматология

Актуальность темы диссертационной работы

Сегодня потребность в ортодонтическом лечении возрастает среди всех возрастных групп населения, следствием чего является увеличение количества обращений за данным видом помощи. В ходе лечения чаще всего осуществляется ортодонтическое перемещение зуба, которое ассоциировано с физиологическими процессами клеточной активности в пародонтальной соединительной ткани и активацией остеобласт - остеокласт комплекса в альвеолярной кости. Ортодонтическое лечение, особенно с применением несъемной техники, неизбежно приводит к повышению уровня бактериальной обсемененности за счет увеличения в полости рта ретенционных площадок, в которых механическое удаление налета становится весьма затруднительным. Сложность эстетической и функциональной реабилитации, совместное решение пародонтальных и ортодонтических проблем является бесспорной необходимостью для

достижения терапевтических целей, успех и эффективность которых напрямую зависят от комплексного подхода к терапии ортодонтических пациентов.

Учитывая длительность терапии во время ортодонтического вмешательства, средства, нацеленные на снижение воспалительного процесса и микробной обсемененности должны отвечать требованиям целевого (таргетного) воздействия на пародонтопатогенную микрофлору (ППМ), возможности длительного использования без опасности появления резистентных штаммов ППМ, не должны быть токсичными и оказывать системного действия. Перечисленным требованиям соответствуют препараты для местного применения на основе лекарственного растительного сырья. В связи с вышесказанным актуальность диссертационного исследования Лестевой А.Г. не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Лестевой А.Г. выполнена в соответствии с НИОКТР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121082500130-5: Разработка новых и совершенствование существующих лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения; АААА-А17-117102570079-0: Профилактика и лечение патологии твердых тканей зубов, заболеваний эндодонта, пародонта и слизистой оболочки полости рта, соответствует пункту 2 паспорта научной специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, научно обоснованы, обладают признаками статистической достоверности, полностью соответствуют результатам, полученным в ходе проведенных исследований. Работа

выполнена с учетом требований и принципов доказательной медицины, с использованием современных фармако–технологических, физико – химических, диагностических, лабораторных, клинических и статистических методов.

Диссертация выполнена на основе обработки и анализа данных, полученных в результате проведения ретроспективного анализа 932 медицинских карт ортодонтических пациентов, комплексного обследования и лечения 570 пациентов разных возрастных групп, из которых в клиническое исследование было включено 60 пациентов. Для определения динамики состояния пародонта автором применены такие методы как ПЦР, ЛДФ, микробиологические методы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Значительный объем проведенных исследований и статистическая обработка полученных данных свидетельствуют о достоверности представленных в диссертации результатов. Автором разработаны рецептура и изучены фармако – технологические свойства двух стоматологических гелей на основе экстрактов растительного сырья – ламинарии и корня барбариса обыкновенного. Лестевой А.Г. установлена специфическая антибактериальная активность геля на основе экстракта корня барбариса в отношении одного из основных этиопатогенных факторов ВЗП – *P. gingivalis*. Слабый антибактериальный эффект геля на основе экстракта ламинарии диссертант объясняет отсутствием доступного ультрафиолетового облучения и предполагает продолжить исследования разработанного олеогеля при его использовании в фотодинамической терапии ВЗП.

Новизна проведенных А.Г. Лестевой исследований по разработке и определению фармакологической активности геля на основе экстракта корня барбариса подтверждается получением патента на изобретение РФ № 2785103 от 02.12.2022.

Диссертантом изучено влияние исследуемого геля на динамику пародонтологического и иммунологического статуса ортодонтических пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой (НОА) и разработана методика использования нового стоматологического средства для профилактики и лечения ВЗП у ортодонтических пациентов, все числовые значения определяемых при этом показателей подтверждены статистически.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость диссертационной работы Лестевой А.Г. для науки и практики не вызывает сомнений. Автором впервые разработана рецептура и изучены фармако – технологические, адгезивные, антимикробные и антимикотические свойства гелей, перспективных для применения при ВЗП.

Диссертантом впервые определено влияние стоматологического геля на основе экстракта корня барбариса на динамику пародонтологического и иммунологического статуса ортодонтических пациентов с НОА, разработан алгоритм его использования, что применяется в практической деятельности стоматологического клинико-диагностического центра Волгоградского государственного медицинского университета,

По результатам проведенных доклинических исследований гель зарегистрирован как гигиеническое стоматологическое средство под торговым наименованием «Бергисепт–гель». Материалы диссертационной работы включены в лекционный курс «Пародонтология» кафедры терапевтической стоматологии Волгоградского медицинского университета.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертация имеет традиционную структуру и оформление. Работа написана на русском языке, изложена на 174 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов и заключение, содержит практические рекомендации по применению разработанного стоматологического геля на основе экстракта корня барбариса, перспективы дальнейшей разработки темы исследования,

список сокращений и список литературы, состоящий из 222 источников, из них 152 на русском и 70 – на иностранных языках, и приложений. Диссертация иллюстрирована 34 рисунками и графиками, содержит 8 таблиц.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТа по оформлению диссертаций и авторефератов. Полученные результаты представлены в таблицах и графиках, статистически обработаны. Материал изложен последовательно, отдельные разделы логично связаны между собой.

Во введении обоснованы актуальность исследования, четко представлена его новизна, сформулированы цель и задачи работы, доказана практическая значимость полученных результатов, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы включает научные данные последних лет по проблеме ВЗП, акцент сделан на причины развития патологии у ортодонтических пациентов с НОА. Проведена сравнительная характеристика средств, применяемых в терапии ВЗП, обосновано преимущество использования лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья, обладающего комплексом фармакологической активности, в том числе противовоспалительным, ранозаживляющим и специфическим антибактериальным действием в отношении конкретно ППМ.

Показана предпочтительность использования длительно применяемых стоматологических средств в форме геля, обуславливающая пролонгированность антимикробного и противовоспалительного действия препарата, адгезию к влажной слизистой полости рта. Удобство амбулаторного применения средства в виде фито–геля также может способствовать повышению комплаенса пациентов к длительно проводимой терапии и сокращению количества визитов к врачу. Немаловажным фактом является также отсутствие нежелательного воздействия стоматологических фитопрепаратов на коморбидные заболевания, в отличие от системно

используемых средств, в том числе, антибиотиков и противомикробных препаратов.

Вторая глава включает дизайн исследования, описание лабораторных и клинических методов, используемых автором в работе. Подробно изложены методы выделения ортодонтических пациентов для включения в планируемое исследование, указаны причины исключения из него. Разработана форма добровольного согласия ортодонтического пациента на участие в эксперименте, сформированы клинические группы и группа контроля, состоящая из добровольцев, имеющих здоровый пародонт. Лестевой А.Г. описаны методы работы с экспериментальными животными, и подробно изложены лабораторные методы, проводимые *in vitro*, а также методы статистического анализа.

В третьей главе приведена рецептура двух разработанных стоматологических гелей – один из них получен на липофильной основе и содержит хлорофиллы ламинарии, второй – на гидрофильной основе и содержит экстракт корня барбариса. В ходе проведенных исследований автором показаны удовлетворительные фармако–технологические свойства обоих гелей. Однако при в ходе изучения антимикробных свойств, было установлено, что гель на основе хлорофиллов не обладает достаточной активностью. Автор предположил, что данное обстоятельство связано с недоступностью видимого света и невозможностью проявления фотосенсибилизирующих свойств хлорофилла, что подчеркивает теоретическую значимость, проведенных Лестевой А.Г. исследований. Поэтому дальнейшие исследования автор проводил с гидрогелем, специфическая активность которого была подтверждена *in vitro* в отношении анаэробных микроорганизмов и, в том числе, одного из основных этиопатогенных факторов ВЗП – *Porphyramonas gingivalis*. В эксперименте *in vivo* на модели индуцированного гингивита у крыс Лестевой А.Г. была показана эффективность разработанного геля, подтвержденная методом УЗДГ

и гистологическими исследованиями тканей пародонта экспериментальной и контрольной групп животных в сравнительном аспекте.

С целью определения распространенности ВЗП среди ортодонтических пациентов, диссертант провел ретроспективный анализ медицинских карт пациентов одной из стоматологических клиник г. Волгограда за 3 года, в результате которого было установлено, что самой массовой группой пациентов, обратившихся за ортодонтической помощью в обозначенный период, оказалась группа возрастной категории 18 – 35 лет, у которых в момент обращения локальный катаральный гингивит диагностировался в более чем в 80 % случаев а уже через 3 месяца после начала ортодонтического вмешательства был поставлен диагноз – генерализованный катаральный гингивит более, чем в 90 % случаев, что обуславливает необходимость, в дополнение к комплексу проводимых мероприятий, использования таргетных антибактериальных средств местного действия со специфической направленностью в отношении ППМ.

В соответствии с разработанным планом клинических исследований разработанного гидрогеля, который на основании результатов фармакологической активности, был зарегистрирован под торговым названием «Бергисепт–гель», автором было проведено комплексное обследование ортодонтических пациентов в возрасте 18–35 лет в количестве 60 человек, которые впоследствии случайно были распределены на 2 группы и включены в исследование.

После установки НОА пациентам через 7, 14, 21 день, 1 месяц и 3 месяца в клинических группах и у добровольцев группы контроля проводился мониторинг показателей пародонтологического статуса и иммунологических показателей. Полученные результаты свидетельствовали об отрицательной динамике клинических показателей состояния пародонта ортодонтических пациентов, применявших гель плацебо, по сравнению с группой пациентов, использовавших «Бергисепт–гель» и группой контроля, что было подтверждено методом ЛДФ. По полученным результатам и их вейвлет

преобразования, было установлено снижение уровня кровотока и его интенсивности, уменьшение количества капилляров и объема крови, циркулирующей в капиллярном звене, и эффективность микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов, применявших гель плацебо, что подтвердило эффективность использования «Бергисепт-геля».

С целью определения эффективности антимикробного действия разработанного геля, пациенты с диагнозом генерализованный катаральный гингивит рандомно были распределены на три группы по 10 человек в каждой. В слепом опыте пациенты каждой из сформированных групп применяли традиционно использующиеся стоматологические гели – Метрогил-Дента, Холисал и «Бергисепт-гель» в течение двух недель. Изучение изменений количественного и качественного состава микробиоты полости рта ортодонтических пациентов на фоне применения исследуемых гелей через 14 дней от начала эксперимента подтвердило эффективность антимикробного действия «Бергисепт-геля».

В четвертой главе «Обсуждение полученных результатов и заключение» обобщены все полученные в ходе проведенных исследований данные, представлены их обсуждение и анализ. Полученные результаты логически связаны и взаимно подтверждены. Автором сделаны выводы, соответствующие поставленным задачам и решающие актуальную проблему современной стоматологии. Полученные результаты иллюстрированы рисунками, фотографиями, графическим и табличным материалами. Статистическая обработка всех полученных результатов и сравнительные характеристики используемых методов служат подтверждением их достоверности.

На основании комплекса полученных в ходе проведенных исследований данных, диссертантом разработаны практические рекомендации по применению «Бергисепт-геля» у ортодонтических пациентов с НОА.

Полнота опубликованных основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Основные положения работы доложены и обсуждены на региональных и международных конференциях. По материалам проведенных исследований опубликовано 17 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 статьи – в рецензируемых журналах наукометрической базы данных Scopus, 1 монография.

Научная новизна проведенных исследований подтверждена 1 патентом РФ на изобретение.

Автореферат диссертации написан в соответствии с установленными требованиями, соответствует основным положениям диссертации, дает полное представление о работе.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертации Лестевой А.Г. нет. Однако, в ходе изучения работы возникли следующие вопросы:

1. Вы показали антибактериальную активность разработанного геля в отношении *Porphyramonas gingivalis*. Однако группа пародонтопатогенов включает целый ряд микроорганизмов. Будет ли гель подавлять рост других патогенных микроорганизмов?
2. В чем заключается преимущество применения разработанного геля по сравнению с другими стоматологическими средствами для профилактики и лечения ВЗП?

Заключение

Диссертация Лестевой Анастасии Геннадьевны на тему: «Эффективность местной терапии воспалительных заболеваний пародонта при ортодонтическом лечении пациентов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.7. Стоматология, является законченной научно – квалификационной работой, завершенным исследованием, в котором решена актуальная для практического здравоохранения задача – повышение эффективности лечения

и профилактики ВЗП, в том числе, у ортодонтических пациентов с НОА путем использования нового стоматологического средства в виде геля.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа А.Г. Лестевой соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Лестева А.Г., заслуживает присуждения искомой степени по специальности: 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой терапевтической стоматологии
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Токмакова Светлана Ивановна

22.04.24 г.

Подпись заведующего кафедрой терапевтической стоматологии, доктора
медицинских наук, профессора Токмаковой С. И. заверяю:

Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО
«Алтайский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Евгений Александрович Мякушев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Алтайский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес:
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40; тел.: +7 (3852)
566-822, e-mail: rector@asmu.ru; адрес официального сайта организации:
<https://asmu.ru>