

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Вєсової
Олени Петрівни на дисертаційну роботу Погорілої Анни Василівни,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія на тему: «Ятрогенне
компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва
пломбувальними матеріалами: діагностика за активністю титрів
нейромаркерів (NSE, білок S 100) та нейропротекторна терапія
(експериментально-клінічне дослідження)»**

Актуальність теми. З огляду на велику частоту ускладнень при ендодонтичному лікуванні, дисертант справедливо наголошує, що лікування ятрогенних уражень нижнього альвеолярного нерва потребує розробки лікувально-профілактичних заходів і перегляду методик лікування з врахуванням ранньої діагностики та дієвості нейропротекторів різного механізму дії. Незважаючи на те, що вивченню ускладнень після ендодонтичного лікування присвячена велика кількість наукових робіт, пошкодження нижнього альвеолярного нерва є одним із найбільш небезпечних ускладнень в стоматології та дентальній імплантології, однак, вивчення ранніх діагностичних критеріїв виникнення ускладнень при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва залишаються до кінця не розкритими. Саме тому дисертантка присвятила свою роботу розробці та впровадженню в практичну стоматологію нейроцитопротекторної терапії при комплексному лікуванні хворих з ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами.

Поширеність ускладнень ендодонтичного лікування, провідне місце серед яких належить ураженню нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами є досить значною як у світі в цілому, так і зокрема в нашій країні, що потребує прийняття заходів щодо розвитку методів їх діагностики та поліпшення лікування цієї патології. На

сьогодні найбільш розповсюдженими діагностичними методами є клінічні, рентгенологічні, імунологічні, біохімічні. Кожен з цих методів має як свої переваги, так і недоліки, тому пошук високоінформативних діагностичних методів вказаної патології триває.

Поширеність ураження нижнього альвеолярного нерва та відсутність єдиних настанов, затверджених МОЗ України, щодо ведення пацієнтів з даною патологією, свідчить про необхідність розробки індивідуальної обґрунтованої методики комплексного лікування.

Виходячи з вказаного, не викликає сумнівів актуальність та своєчасність теми дисертаційної роботи в практичному плані для лікарів-стоматологів.

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

Виконана дисертаційна робота А.В. Погорілої є фрагментом планової наукової тематики кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Особливості перебігу, лікувально-діагностична тактика та профілактика захворювань твердих тканин зубів, пародонту і слизової оболонки порожнини рота при дії місцевих та загальних факторів» (№ державної реєстрації: 0113U006438) та дисертант є співвиконавцем тематики.

Наукова новизна одержаних результатів.

Здійснено оцінку ефективності амантадину гідрохлорид як нейропротекторного засобу на створеній та апробованій експериментальній моделі.

На моделі ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва виявлено критичні строки максимальної нейродеструкції.

За допомогою нейромаркерів виявлено та порівняно нейротоксичну дію паст для пломбування кореневих каналів.

В експерименті показана антиапоптична дія амантадину гідрохлорид, яка переважала такий ефект від стандартної терапії.

Вперше, клінічно, у хворих із ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва, в динаміці розвитку патології, за допомогою ізоферментного визначення нейромаркерів пошкодження нервової тканини, було доведено перевагу монотерапії амантадином гідрохлорид над стандартним протокольним лікуванням.

Практичне значення одержаних результатів. Основним практичним здобутком дисертаційної роботи є визначення в сироватці крові титрів нейромаркерів(NSE, білок S100) при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва у хворих, який може слугувати раннім діагностичним маркером ушкодження нерва, його глибини та прогностичним маркером патології. Встановлені «критичні» терміни проведення лікування задля отримання позитивної динаміки (14 доба). Автором розроблена та впроваджена в практику методика комплексного лікування ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва. Отримані результати досліджень на теперішній час впроваджені в практику лікарів-стоматологів відділення хірургічної стоматології МКП Вінницький МСЦ (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 у кролів 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, провів їх аналіз та узагальнення та сформулював висновки.

У роботах, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок: результати власних експериментальних 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 дисертаційного дослідження оприлюднені на міжкафедральному семінарі профільних кафедр ВНМУ ім. М. І. Пирогова, доповідалися на 4-му Національному українському стоматологічному конгресі (Київ, 20-21 жовтня 2017 року), 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), XV Міжнародній студентській науковій конференції «Перший крок в науку» (Вінниця, 18-20 квітня 2018), доповідь на конференції головних лікарів стоматологічних поліклінік, зав. стоматологічних відділень, лікарів стоматологічного профілю (м. Вінниця, 25 квітня 2019 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція присвячена пам'яті Л. М. Мунтяна (Вінниця, 10-11 травня 2019 р.), Міжнародна науково-практична конференція (Люблін, Республіка Польща, 10–11 травня 2019 р.),

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 IndexCopernicus, 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 149 сторінках комп'ютерного тексту (117 основного тексту), ілюстрована 15 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.

Темою дисертаційної роботи Погорілої Анни Василівни є „Ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами: діагностика за активністю титрів нейромаркерів (NSE, білок S100) та нейропротекторна терапія”. Метою роботи було підвищення ефективності лікувальних заходів у хворих з ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами за рахунок експериментально-клінічного обґрунтування ранньої діагностики за активністю титрів нейромаркерів та дієвості нейропротекторів різного механізму дії, з подальшим застосуванням найактивнішого препарату за новим призначенням.

До задач дослідження входило: вивчити вплив пломбувальних матеріалів на основі резорцин-формаліну та епоксидної смоли на періапикальні тканини в експерименті та розробити спосіб лікування ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва; оцінити можливість та доцільність імуноферментного визначення активності NSE та титру білка S100, як ранніх діагностичних маркерів наявності та інтенсивності перебігу деструктивно-дегенеративних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його ятрогенному компресійно-токсичному ураженні пломбувальними матеріалами; за активністю маркерів деструкції нервових волокон провести оцінку ефективності застосування амантадину гідрохлорид («Неомідантану»), церебролізину («Церебролізін»), цитидин-5-монофосфат, ЦМФ динатрієвої солі («Нуклео Ц.М.Ф. форте») та тіоктової кислоти

(«Берлітіону») в якості нейропротекторів при експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами; оцінити вплив амантадину гідрохлориду та стандартної протокольної терапії на метаболічні зміни в трійчастому вузлі кролів у віддалений термін спостережень ятрогенне компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва; запропонувати комплекс лікувальних заходів з покращення та поновлення функції нижнього альвеолярного нерва при його ятрогенному компресійно-токсичному ураженні.

Об'єктом дослідження було визначено: ураження періапікальних тканин та нижнього альвеолярного нерва.

Предмет дослідження – періапікальні тканини; пломбувальні матеріали; NSE, титр білка S100; нейропротектори.

Дисертантом застосовані методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, даних анамнезу, обстеження) – для визначення стану пацієнтів, оцінки об'єктивних проявів, а також особливостей перебігу ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва; лабораторні - з метою виявлення можливих відхилень показників від норми; рентгенологічні – для вивчення змін в періапікальних тканинах, електроодонтометрія – для визначення збудливості пульпи сусідніх вітальних зубів; патологоанатомічні – для вивчення змін структури тканин, фармакологічні – для вивчення дії лікарських речовин; імуноферментний метод – для визначення маркерів активності пошкодження нервового волокна (NSE та титр білка S100); протоково-цитометричний метод – для визначення стану ядерної ДНК; лазер-доплерографічний метод – для визначення циркуляції крові в судинах в зоні ураження; статистичний аналіз (параметричні, непараметричні методи, кореляційний аналіз) - для визначення достовірності отриманих результатів. Всі отримані результати, після необхідного узагальнення, знайшли чітке відображення у наданих висновках.

Дисертація складається з анотації, переліку умовних позначень,

вступу, огляду літератури, викладу загальної методики й основних методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків.

Вступ викладений на 7 сторінках та містить усі складові, рекомендовані ДАК МОН України щодо оформлення дисертаційних робіт. Тут обґрунтовано актуальність дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Автором визначені мета та задачі, об'єкт та предмет дослідження. Відповідно до встановлених вимог, сформульована наукова новизна одержаних результатів, відмічене їх практичне значення, представлений особистий внесок здобувача та зазначені наукові публікації, де були викладені отримані результати роботи та апробовані основні її положення.

В першому розділі дисертації *"Ятрогенне пошкодження нижнього альвеолярного нерва. Етіологічні чинники та лікування (огляд літератури)"* автором, на 19 сторінках, представлений аналітичний огляд сучасних літературних джерел за темою дисертаційної роботи. Огляд написаний логічно, грамотною літературною мовою і переконливо підводить до сформульованої дисертантом мети дослідження. Ґрунтовно проаналізовані сучасні вітчизняні та зарубіжні літературні джерела.

У другому розділі *«Виклад загальної методики й основних методів дослідження»*, на 22 сторінках, дисертантом викладена методика експериментального та клінічного дослідження, дані характеристики та обґрунтована тест-система, описані досліджувані препарати та препарати порівняння.

Розділ ілюстрований 10-ма рисунками, на яких показана методика проведення експериментальної частини роботи.

Побажання та зауваження:

В описання груп обстежуваних можна було б ввести і розподіл за неврологічною симптоматикою (невралгія, невралго-неврит, неврит) для

розуміння ступеня ураження трійчастого нерва за клінічними ознаками, тому що початкові умови лікування патології трійчастого нерва можуть бути різні.

У розділі зустрічаються поодинокі друкарські описки та невдалі стилістичні вислови.

Третій розділ «Результати клінічного імуноферментного, електроодонтометричного та рентгенологічного обстежень осіб різних груп дослідження із ятрогенним компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами» представлений на 17 сторінках, складається з трьох підрозділів, у яких детально описані отримані результати моделювання ятрогенного компресійно-токсичного ураження періапікальних тканин та нижнього альвеолярного нерва та способу лікування ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва в експерименті. Розділ ілюстрований 5 рисунками та таблицею.

Побажання та зауваження:

В цьому розділі бажано більш наглядно показати динаміку зміни клінічних ознак захворювання з розмежуванням переважно симптоматики невралгії, невралго-неврита чи неврита, показати клінічні фази переходу однієї форми невропатії в іншу (з огляду на надані клінічні ознаки). У розділі зустрічаються поодинокі друкарські описки та невдалі стилістичні вислови.

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, у яких описані результати ізоферментного визначення сироваткової активності нейрон-специфічної енолази та титру білка S-100 у кролів із компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва, проведений скринінг наявності та оцінка величини нейропротективної активності у амантадину гідрохлориду

(«Неомідантану»), церебролізину («Церебролізину»), цитидин-5-монофосфат ЦМФ динатрієвої солі («Нуклео Ц.М.Ф. форте») та тіоктової кислоти («Берлітіону») при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва у кролів. Визначено вплив амантадину гідрохлориду на інтенсифікацію проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві при його експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні за зміною титрів нейромаркерного білку S-100.

Побажання та зауваження:

Логічніше поставити цей розділ перед третім, спочатку висвітливши експериментальну частину, а потім уже клінічне використання запропонованих дисертантом методик. У розділі зустрічаються поодинокі друкарські описки та невдалі стилістичні вислови.

У п'ятому розділі «Біохімічні та цитометричні аспекти у механізмі нейропротекторної активності амантадину сульфату на пізніх строках ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва кролів в структурах трійчастого вузла», що складається з двох підрозділів, проведена порівняльна оцінка впливу амантадину гідрохлориду та стандартної протокольної терапії на метаболічні зміни і трійчастому вузлі кролів на 30-ту добу ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва; визначений вплив амантадину гідрохлориду на активність апоптотичних та проліферативних процесів у нижньому альвеолярному нерві у кролів із даною патологією; проведена порівняльна оцінка впливу амантадину гідрохлориду та стандартної протокольної терапії на лазер-доплерографічні показники мікроциркуляції з поверхні нижнього альвеолярного нерва на 30-ту добу його компресійно-токсичного ураження.

Побажання та зауваження:

На стор. 100 показники групи "А" та "Б" бажано показати в

цифрах, а потім порівняти.

Табл. 5.2. – помилки граматичні та стилістичні.

На стор. 106 Ви пропонуєте проведення клінічного вивчення нейропротекторної ефективності амантадину гідрохлориду, але ці дані Ви надали в розділі 3, що передував експериментальній частині, хоча це не дуже логічно. Зустрічаються поодинокі друкарські описки та невдалі стилістичні вислови.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» на 12 сторінках автором проведено узагальнення та логічний аналіз власних досліджень, із врахуванням вітчизняних та зарубіжних літературних джерел.

Побажання та зауваження:

Було б доцільним на стор. 115 наводити показники (цифри) та давати оцінку в скільки разів ці показники відрізняються один від одного, а також їх достовірність.

Висновки та практичні рекомендації закономірно та логічно витікають із результатів роботи, науково обґрунтовані, відповідають меті і завданням дослідження, достовірні, мають теоретичне та практичне значення.

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

В плані дискусії пропонується дисертанту надати пояснення деяких питань:

1. Яка економічна складова для пацієнтів з компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами для обстеження та лікування ?
2. Які Ви маєте віддалені результати лікування ?
3. Чи виникали ускладнення під час лікування запропонованими Вами препаратами ?

4. При хірургічному втручанні був ліквідований компресійний синдром. На Ваш погляд, мало значення, який саме за хімічним складом герметик спричиняв цю компресію ?

5. Який алгоритм обстеження та лікування, що включає консультацію з суміжними спеціалістами Ви можете запропонувати практичному лікарю ?

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

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Погорілої Анни Василівни „Ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва пломбувальними матеріалами: діагностика за активністю титрів нейромаркерів (NSE, білок S100) та нейропротекторна терапія”, яка виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова під керівництвом професора Шінкарук-Диковицької Марії Михайлівни, є закінченим науковим дослідженням.

За актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження, достовірністю висновків і положень, новизною отриманих результатів для науки, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Погорілої Анни Василівни повністю відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій, наданих у пункті 11 „Порядку присудження наукових ступенів” Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними Постановами Кабінету Міністрів №656 від 19.08.2015 р., №1159 від 30.12.2015 р., №567 від 27.07.2016 р.)

Автор має достатню кількість публікацій, які відображають усі положення і рекомендації проведеного дослідження.

Дисертаційна робота оформлена у відповідності до вимог, результати досліджень обґрунтовані і їх достовірність не викликає сумнівів. У роботі зустрічаються поодинокі друкарські описки та невдалі стилістичні вислови, які не мають принципового значення, зауваження не зменшують

теоретичної та практичної значення роботи, мають рекомендаційний характер і суттєво не впливають на результати дослідження.

ВИСНОВОК

За своєю актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків і практичному значенню дисертація повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015р.), а її автор Погоріла Анна Василівна заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент

професор кафедри щелепно-лицевої хірургії
Національної медичної академії
післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор

О. П. Весо́ва

