

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Хлистун Наталії Леонідівни „Патогенетичне обґрунтування поєданого застосування гіалуронової кислоти та кверцетину в комплексному лікуванні хронічного катарального гінгівіту (експериментально-клінічне дослідження)”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22.-стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України МОЗ України

**Актуальність теми.** Захворювання тканин пародонта залишаються однією з центральних проблем сучасної стоматології. Їх медичне та соціальне значення визначається масовою поширеністю, високим процентом рецидивів, зростанням відсотка деструктивних уражень у осіб молодого працездатного віку. Серед патологій пародонта, гінгівіт є найбільш частою формою ураження навколо зубних тканин (до 98%), яке при відсутності лікування, прогресує і переходить в деструктивну форму. Це обґрунтовує доцільність подальшого пошуку нових, більш ефективних способів лікування запальних захворювань тканин пародонта. Відомо, що запальні процеси в яснах відображають зниження бар'єрної функції її епітеліального пласта за рахунок порушення міжклітинних контактів. Оскільки основу міжклітинного матриксу становить гіалуронова кислота, то патогенетично спрямована стабілізація міжклітинної речовини має перспективу як ефективний альтернативний спосіб лікування гінгівіту.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Удосконалення і розробка нових індивідуалізованих методів діагностики і лікування стоматологічних захворювань у дітей і дорослих» (№ державної реєстрації 0112U002382) і планових науково-дослідних робіт Інституту стоматології АМН України «Дослідження порушення стану тканин ротової порожнини за

умов системної ендотоксинемії та розробити методи їх корекції (№ держреєстрації 0111U000511) та «Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту» (№ держреєстрації 0114U000379). Дисертантка була виконавцем фрагмента зазначених тем наукового дослідження.

**Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій,  
наукове та практичне значення дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота Хлистун Н.Л. виконана на сучасному науковому рівні та достатньому клінічному та експериментальному матеріалі. Вона присвячена питанням підвищення ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту шляхом експериментально-клінічного обґрунтування поєданого застосування препаратів гіалуронової кислоти і кверцитину.

Для вирішення поставлених у дисертації задач автором проведені клінічні та експериментальні дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості клінічних спостережень (40 хворих хронічним катаральним гінгівітом та 12 здорових осіб) та експериментальних досліджень (248 білих щурів лінії Вістар). Використані сучасні методи, адекватні поставленим задачам дисертаційної роботи, дозволяють отримати вірогідні результати.

Автором визначена модель гінгівіту, яка найбільш адекватно відображає патогенетичний механізм розвитку запалення при хронічному катаральному гінгівіті.

Досліджено в експерименті на тваринах роль гіалуронової кислоти, її поєдану дію з кверцетином для місцевого лікування гінгівіту та оцінено спектр змін у тканинах пародонта і порожнини рота.

Проведений порівняльний аналіз лікувальної дії гіалуронової кислоти окремо і в поєднанні з кверцетином за клінічними лабораторними показниками

Проаналізовано доцільність та ефективність клінічного використання гіалуронової кислоти окремо та в поєднанні з кверцетином у комплексному лікуванні хронічного катарального гінгівіту у найближчі і віддалені терміни спостереження.

### **Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення**

Дисертаційна робота Хлистун Наталії Леонідівни „Патогенетичне обґрунтування поєданого застосування гіалуронової кислоти та кверцетину в комплексному лікуванні хронічного катарального гінгівіту (експериментально-клінічне дослідження)” побудована за традиційною схемою і складається із вступу, аналітичного огляду літератури, розділу об'єктів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. До бібліографії включено 269 літературних джерел (208 – кирилицею, 61 - латиницею). Роботу викладено на 156 сторінках машинопису, ілюстровано 32 таблицями та 22 рисунками.

У вступі автор на основі вивчення найважливіших джерел літератури останніх років конкретно та повно обґрунтовує актуальність теми дисертації, її мету та задачі дослідження. Вступ викладено на 5 сторінках. Зауважень до цього розділу немає.

В першому розділі „Сучасні погляди на стан проблеми запальних захворювань пародонту (огляд літератури)” представлений аналіз літературних джерел з досліджуваної проблеми. Підрозділ 1.1 „Взаємозв'язок місцевих і загальних чинників з розвитком запального процесу в пародонті”

присвячений аналізу впливу місцевих та зовнішніх чинників середовища на ступінь розвитку запального процесу. Зроблено висновок, що існує взаємозв'язок між клінічним станом тканин пародонта, процесами вільно радикального окислення, гемостазу, імунітету, неспецифічної резистентності організму і розвитком гінгівіту. Показано, що посилення цих реакцій супроводжується вираженою клінічною симптоматикою, погіршенням стану пародонту і функціонування зубощелепного апарату. Однак, на мою думку, недоцільно однозначно розмежовувати локальні та системні чинники, бо згідно системного підходу, характер впливу одних і тих самих факторів залежить від системного рівня, на якому їх роль розглядається. Тому існують поняття локального та системного імунітету, мікробних біотопів та їх відносної автономії і т.д. На мою думку, аналіз з позицій системного підходу виглядав би в даному підрозділі доцільно. В підрозділі 1.2 «Основні принципи комплексного лікування гінгівіту» представлений принцип комплексного підходу. Показано місцеві та загальні засоби медикаментозного лікування гінгівіту, які рекомендовані до використання сучасними вітчизняними та зарубіжними дослідниками. Акцентовано увагу на їх спрямованій дії на окремі ланки патогенезу захворювання. В підрозділі 1.3 „Загальномедичне значення гіалуронової кислоти та її роль в перебігу запального процесу в пародонті” автором дана характеристика унікальних фізико-хімічних властивостей гіалуронової кислоти, її широкий спектр біологічних впливів на функцію ендотеліоцитів та біосинтез колагену, що зумовило широке застосування препаратів, в тому числі, і в стоматології. Підрозділ 1.4 «Використання кверцетину в медицині і стоматології» висвітлює багатопланові властивості аглікону багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів – кверцетину. Показані його широкі можливості для ефективного застосування з метою профілактики та лікування запальних захворювань пародонту. В кінці розділу представлено узагальнюючий висновок. Якщо говорити про даний розділ в цілому, то він викладений

інформативно, ґрунтовно та логічно. Огляд літератури викладено 25 сторінках.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» складається з чотирьох підрозділів. Підрозділ 2.1 „Матеріали і методи експериментальної частини дослідження” включає дві частини. В частині «Матеріали і реактиви» представлений перелік матеріалів та реактивів, використаних при виконанні роботи з вказанням виробника та номеру реєстрації. В частині 2.1.2 «Перелік експериментальних серій» представлені 9 серій експерименту на щурах, які були розподілені за чисельністю, патогенним фактором/лікувальним ефектом та об'єктом дослідження. Підрозділ 2.2 «Матеріали і методи клінічної частини дослідження» складається з трьох частин. Частина 2.2.1 «Клінічна характеристика обстежених хворих» присвячений описанню досліджуваних груп та діагностиці захворювань пародонту. В частині 2.2.2 «Клінічні методи дослідження» детально описані клінічні та спеціальні методи дослідження, які були застосовані в роботі, а саме: збір анамнезу, огляд, гігієнічний індекс Гріна-Вермільйона та папілярно-маргінально-альвеолярний індекс. Однак, на мою думку, ці методи та індексу є загальноприйнятними і широко використовуються, тому немає потреби для їх детального описання. Крім того, для підтвердження діагнозу вважаю доцільним проведення рентгенологічного дослідження. В частині 2.2.3 «Методики лікування хронічного катарального гінгівіту» представлені розподіл чотирьох клінічних груп дослідження, критерії ефективності лікування та терміни спостереження. Проте, слід було б акцентувати увагу на тому, що лікування всіх пацієнтів незалежно від групи дослідження проводилось згідно «Протоколів надання стоматологічної допомоги» (Наказ МОЗ України №566 від 2004р.). В підрозділі 2.3 «Лабораторні методи обстеження» описані біохімічні методи визначення в ротовій рідині активності еластази, уреазі, лізоциму, каталази, малонового діальдегіду, а також ферментативний метод за А.П. Левицьким. В підрозділі 2.4 «Біометричний аналіз отриманих

результатів» представлений обраний метод статистичного аналізу отриманих даних. Розділ аргументовано, логічно викладено на 14 сторінках.

Третій розділ „Обґрунтування експериментальної моделі гінгівіту” складається з 4 підрозділів. В підрозділі 3.1 «Стан пародонта у щурів після аплікації на ясна гелю з бджолою отрутою» представлені результати визначення в яснах та кістковій тканині пародонту щурів рівня маркерів запалення після аплікації гелю з бджолою отрутою. Встановлено, що бджолина отрута викликає зниження захисних систем ясен та активацію прозапальних процесів протеолітичної деструкції, розвиток дисбіозу. При цьому кісткова тканина пародонту слабо реагує на аплікацію бджолою отрути, хоча у віддалені терміни спостерігається зниження індексу мінералізації. В підрозділі 3.2 «Результати впливу на ясна оральних аплікацій гелю з протаміном» представлені результати впливу на біохімічні маркери запалення та дисбіозу в яснах і в сироватці крові щурів різних доз протаміну. Показано, що протамін надає свою прозапальну і дисбіотичну дію не тільки локально, у місці нанесення гелю, але і дистантно, легко всмоктуючись в порожнині рота. Підрозділ 3.3. «Порівняння дії бджолою отрути і протаміну в експерименті» присвячений порівняльному аналізу результатів вивчення біохімічних маркерів запалення (еластаза і МДА), мікробного обсіменіння (уреаза), неспецифічного імунітету (лізоцим), антиоксидантного захисту (каталаза), проникності тканин (гіалуронова кислота) і ступеня дисбіозу. Встановлено, що характер впливу протаміну на біохімічні показники ясен дуже схожий на результати впливу бджолою отрути – зниження вмісту гіалуронової кислоти, зростання мікробного обсіменіння, розвиток запалення. В підрозділі 3.4. «Вплив на ясна антибіотика і ліпополісахариду» вивчено дію на біохімічні показники ясен щурів антибіотика лінкоміцину і препарату кишкового ендотоксину ЛПС. Доведено аналогічні зміни біохімічних показників під дією обох патогенних засобів. На підставі отриманих даних автором зроблено узагальнюючий висновок, що найбільш адекватною моделлю гінгівіту через пряму прозапальну дію

головного токсину бактерій, є модель з використанням гелю ліпополісахариду. Слід відмітити, що фактичний матеріал даного розділу викладений послідовно та конкретно на 16 сторінках. Розділ проілюстрований 4 рисунками та 10 таблицями.

Розділ 4 «Вплив гіалуронової кислоти на стан пародонта у щурів з експериментальним гінгівітом і стоматитом» складається з трьох підрозділів. В підрозділі 4.1. «Вплив препарату гіалуронової кислоти на стан ясен щурів з експериментальним гінгівітом» проведено визначення лікувально-профілактичної дії препарату гіалуронової кислоти у вигляді муко зального гелю. Підрозділ 4.2. «Вплив гелю з гіалуроновою кислотою на стан ясен щурів з протаміновим гінгівітом» присвячений вивченню запальних маркерів в яснах та сироватці крові після аплікацій гелю, що містить гіалуронову кислоту. В підрозділі 4.3 «Вплив орального гелю з гіалуроновою кислотою на розвиток експериментального стоматиту» представлені результати вивчення лікувальної дії гіалуронової кислоти на стан слизової оболонки рота при експериментальних стоматитах. Аналіз результатів, описаних в даному розділі, показали, що аплікації гелю з гіалуроновою кислотою на слизову оболонку порожнини рота щурів з гінгівітом збільшували до норми вміст в яснах гіалуронової кислоти, усували явища дисбіозу і запалення. В цілому розділ викладений логічно, доказово на 10 сторінках. Розділ проілюстрований 6 таблицями та 1 рисунком.

Розділ 5 «Вплив кверцетину на лікувально-профілактичну ефективність гіалуронової кислоти при експериментальному гінгівіті» складається з двох підрозділів. В підрозділі 5.1. «Вплив кверцетину на стан ясен у щурів після аплікації ЛПС» представлені результати вивчення лікувально-профілактичної дії на ясна щурів, оброблених ліпополісахаридом, кверцетину залежно від дози. В ході дослідження була підтверджена вирішальна роль мікробного ендотоксину у розвитку запально-дистрофічних процесів в пародонті. Разом з тим, отримані результати впливу кверцетину з його антиоксидантними, гепатопротекторними,

ангіопротекторними і протизапальними властивостями, свідчать про високу лікувально-профілактичну ефективність цього препарату. Підрозділ 5.2. «Лікувальна дія поєданого застосування кверцетину і гіалуронової кислоти після впливу на ясна ліпополісахариду» присвячений дослідженню лікувального впливу кверцетину, гіалуронової кислоти та їх комбінації при експериментальній патології пародонту, викликаного попереднім впливом на ясна кишкового ендотоксину. Отримані результати свідчать, що більш ефективним в плані збільшення вмісту гіалуронової кислоти в тканинах, зниження ступеня запалення, дисбіозу виявилось поєдане використання препаратів кверцетину і гіалуронової кислоти. Зауважень до даного розділу немає. Розділ викладений на 13 сторінках, проілюстрований 6 таблицями та 8 рисунками.

Розділ 6 «Лікувальна дія гіалуронової кислоти і кверцетину на стан порожнини рота хворих хронічним катаральним гінгівітом» складається з 5 підрозділів. Розділ присвячений порівняльному дослідженню лікувальної дії гелю з гіалуроновою кислотою і поєднання останнього з препаратом кверцетину у хворих хронічним катаральним гінгівітом. Підрозділ 6.1 «Вплив лікування на рівні показників маркерів запалення у хворих хронічним катаральним гінгівітом» присвячений вивченню динаміки еластази та малонового діальдегіду в досліджуваних групах безпосередньо після лікування. Показано достовірне зниження біохімічних маркерів запалення в основних групах спостереження. Однак, на мою думку, результати були б більш переконливими, якби динаміку еластази та МДА було б відстежено і у віддалені терміни спостереження. В підрозділі 6.2 «Вплив лікування на активність уреаз, лізоциму і ступінь орального дисбіозу у хворих хронічним катаральним гінгівітом» описані результати визначення в ротовій рідині досліджуваних показників після проведеного лікування. Встановлено достовірне зниження активності уреаз та ступеня орального дисбіозу після лікування, що свідчить про зниження мікробного обміненія порожнини рота. Крім того, за динамікою активності лізоциму



доведена стимулююча дія запропонованого лікування на неспецифічні фактори гуморального імунітету. Проте, було б доцільним вивчення стану цих показників у віддалений період. Підрозділ 6.3 «Вплив лікування на активність каталази та індекс АПІ у хворих хронічним катаральним гінгівітом» відображає результати динаміки досліджуваних в ротовій рідині показників безпосередньо після проведеного лікування. Встановлено достовірні позитивні зміни каталази та індексу АПІ, що свідчить про антиоксидантні властивості запропонованого методу. Проте, також було б доцільним вивчення даних показників у віддалені терміни. В підрозділі 6.4 «Безпосередні клінічні результати лікування хворих хронічним катаральним гінгівітом препаратами гіалуронової кислоти і кверцетину» описана динаміка індексів гігієни та ПМА після лікування за запропонованими методами. Встановлено значне покращення гігієнічного стану порожнини рота та зменшення запалення ясен, що підтверджено достовірними зниженням даних показників після лікування. В кінці підрозділу наведено приклад клінічного випадку. Однак, я вважаю, що було б доцільно провести індивідуальний аналіз клінічного стану, а саме: покращення, без змін, погіршення (в процентному відношенні). Підрозділ 6.5 «Віддалені результати лікування хворих ХКГ препаратами гіалуронової кислоти і кверцетину» складається з двох частин. В частині 6.5.1 «Результати лікування хворих ХКГ препаратами гіалуронової кислоти і кверцетину через 6 місяців» показано, що поєднане використання досліджуваних препаратів призводить до стійкого достовірного зниження індексу гігієни та ПМА, яке свідчить про високий позитивний клінічний ефект. В частині 6.5.2 «Результати лікування хворих ХКГ препаратами гіалуронової кислоти і кверцетину через 12 місяців» при порівнянні досліджуваних показників встановлено, що у хворих основної групи їх значення були вірогідно нижчими. Це свідчить про більш стійку позитивну динаміку клінічного стану пародонту при застосуванні запропонованої схеми лікування ХКГ. Однак, на мою думку, представлені результати оцінки ефективності лікування, були б значно переконливішими

якби віддалені результати були б підтверджені даними рентгенографії. Даний розділ викладений на 18 сторінках, проілюстрований 7 таблицями та 9 рисунками.

Розділ „Аналіз і узагальнення результатів дослідження” присвячений узагальненню результатів експериментальних та клінічних досліджень. Розділ ґрунтовний, аналітичний.

Висновки витікають із проведених автором досліджень.

### **Повнота викладу наукових положень дисертації в опублікованих працях**

Основні наукові положення і практичні рекомендації, що ґрунтуються на результатах проведеного дослідження повністю відображені в 14 наукових працях, з них 9 статей - у фахових наукових виданнях, 1 стаття – у матеріалах міжнародної науково-практичної конференції, 3 наукових праці – у матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конгресів, отримано 1 деклараційний патент на корисну модель.

Автореферат повністю відображає основний зміст дисертації.

Незважаючи на виявлені незначні недоліки, принципових зауважень щодо суті роботи, оформлення дисертації, подання матеріалу в дисертації немає. Проте прошу автора відповісти на наступні запитання.

### **Дискусійні питання:**


1. За рахунок яких факторів патогенності анаеробна мікрофлора володіє високою агресивністю по відношенню до тканин пародонта?
2. Що, на Вашу думку, є первинним: зниження бар'єрної функції епітелію ясен чи активація біоплівки?
3. Якою була індивідуальна клінічна динаміка запалення ясен після лікування? Чи завжди Ви відмічали зникнення ознак запалення? Якщо – ні – то в якому відсотку випадків і чим це можна пояснити?

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Дисертаційна робота Хлистун Наталії Леонідівни „Патогенетичне обґрунтування поєданого застосування гіалуронової кислоти та кверцетину в комплексному лікуванні хронічного катарального гінгівіту (експериментально-клінічне дослідження)” представлена до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є самостійною завершеною науковою працею, в якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, які у сукупності вирішують актуальну наукову задачу стоматології, яка полягає в підвищенні ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту шляхом експериментально-клінічного обґрунтування поєданого застосування препаратів гіалуронової кислоти та кверцетину. Кандидатська дисертаційна робота Хлистун Наталії Леонідівни відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Завідувачка кафедри стоматології №2  
Донецького національного  
медичного університету ім. М. Горького,  
д.мед.н., проф. С. П. Ярова



 С. П. Ярова