

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ»
Минздрава России
Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор

Ф.Ф. Лосев

«25» окт. 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Блиновой Алисы
Владимировны на тему «Клинико-лабораторное обоснование пассивной
наноимпрегнации корня зуба при лечении больных хроническим
апикальным периодонтитом»,
представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицин-
ских наук в диссертационный совет 21.2.071.01 при ФГБОУ ВО Тверском
ГМУ Минздрава России по специальности 3.1.7. Стоматология

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа А.В. Блиновой посвящена разработке нового метода консервативного лечения хронического апикального периодонита зубов, заключающегося в пассивной импрегнации системы корневых каналов и микроскопических пространств dentina корня зуба препаратами, содержащими наночастицы гидроксоупрата кальция, меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра.

В мировой литературе достаточно публикаций о роли микробной биоплёнки в развитии хронического апикального периодонита и механизмах формирования воспалительных очагов деструкции костной ткани (гранулём, кист, кистогранулём). Микроорганизмы, находящиеся под защитой полимерного внеклеточного матрикса в лакунах dentina корня, dentинных канальцах, а также контактирующие латеральные ответвления от основных корневых каналов, становятся перманентным источником инфицирования peri-apикальных тканей. Основная цель лечения в данном случае – устранение микробных ассоциаций и стерилизация системы корневых каналов зуба.

Достижение этой цели сопряжено с целым рядом объективных трудно-стей: сложностью инструментации, недостаточной эффективностью и проникающей способностью известных на сегодняшний день антисептических рас-

тволов, локальным и кратковременным эффектом аппликационных противомикробных препаратов. Поэтому долговременная эффективность эндодонтического лечения хронического апикального периодонтита остается низкой. При этом важно понимать, что длительно сохраняющиеся очаги одонтогенной инфекции способствуют не только сенсибилизации местных тканей, но и провоцируют развитие соматической патологии: атеросклероза кровеносных сосудов, ревматоидных заболеваний, других форм аутоиммунной патологии. Поэтому проблема устранения таких очагов инфекции является актуальной не только для стоматологии, но и для всей медицинской науки в целом.

Формированием интереса медицинской науки к материалам, содержащим наночастицы, ознаменовались недавние 2010-е гг. Это было обусловлено целым рядом уникальных свойств, характерных для таких препаратов. В стоматологии драйвером в этой области явились физиотерапевтические методы, обеспечивающие таргетную «доставку» нанопрепараторов в дентин корня зуба. Разработанный в Германии препарат «Купрал», представляющий собой гидроксокупрат кальция, стал популярен и в нашей стране, благодаря широкому спектру противомикробного действия, обусловленному рядом присущих ему свойств: малому размеру частиц (50 – 200 нм), высокой щёлочности ($\text{pH}=13$), способности обтурировать дентинные каналы с блокировкой содержащейся там микрофлоры путём формирования нерастворимых «пробок» из сульфида меди. Однако в течение долгого времени реализация перечисленный позитивных свойств «Купрала» была возможна только при проведении физиотерапевтических процедур – депофореза и гальванофореза. Во всех случаях требовались, с одной стороны, специализированное оборудование, а с другой – время, так как для лечения одного зуба иногда было необходимо провести до 3-5 сеансов. Таким образом, эффективный противомикробный препарат стал «заложником» трудоёмких методов и потому не нашёл широкого распространения в повседневной практике (за исключением лечения зубов с труднопроходимыми и облитерированными корневыми каналами).

С учётом всего изложенного крайне актуальным и оправданным с научно-практической точки зрения является подход диссертанта к проблеме эффективного лечения хронического апикального периодонтита путём применения гидроксида меди-кальция в сочетании с наночастицами меди, оксидов меди и серебра в виде единого препарата, что помогло бы преодолеть необходимость проведения дополнительных процедур для доставки активных частиц в дентин корня зуба.

Таким образом, диссертационное исследование А.В. Блиновой является актуальным не только для стоматологии, но и медицины в целом, крайне своевременным и необходимым для практикующих врачей-стоматологов, практически ежедневно сталкивающихся с необходимостью сохранения и консервативного лечения зубов с диагнозом «хронический апикальный периодонтит».

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Обозначенная выше актуальность проведенного научного исследования напрямую связана с планом отрасли «Медицинские науки», а также отраслями народного хозяйства «Здравоохранение, физическая культура и социальное обеспечение», «Лечебно-профилактические учреждения».

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа А.В. Блиновой характеризуется несомненной новизной исследований.

Автором впервые предложен и апробирован, как в лабораторных, так и клинических исследованиях, новый способ пассивной импрегнации дентина корня зуба препаратом гидроксида меди-кальция. Доказано его выраженное противомикробное действие с применением высокинформативных молекуллярно-генетических тестов. Параллельно в клиническом исследовании продемонстрированы положительная клиническая и рентгенологическая динамика заживления периапикальных воспалительных очагов.

Впервые подробно описана ультраструктура водных дисперсий гидроксида меди-кальция, что позволяет прогнозировать его поведение в пространствах дентина корня зуба, искать пути повышения эффективности его действия. В отдельной главе впервые подробно описаны физико-химические характеристики применяемых в ходе лечения новых препаратов на основе наночастиц серебра, меди, оксида меди (I) и оксида меди (II).

В ходе проведенных исследований диссидентант оформила и зарегистрировала базу данных обследованных пациентов, а также получила 3 патента Российской Федерации на новые способы лечения.

Материалы диссертационной работы с достаточной полнотой представлены в авторитетных отечественных рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Материалы диссертационного исследования обсуждались на многочисленных научно-практических конференциях, в том числе, за рубежом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором результаты дают толчок к дальнейшим научным исследованиям по повышению эффективности лечения хронического апикального периодонтита с применением нанопрепаратов. Нанодисперсные системы могут использоваться как в виде ирригационных растворов, так и при разработке материалов для постоянного пломбирования зубов, могут применяться в комбинации с уже известными препаратами, модулируя их химические, противомикробные и манипуляционные свойства.

Существенную теоретическую значимость представляет доказанная диссертантом способность нового активного нанопрепарата проникать в дентин корня зуба на глубину до нескольких сотен микрометров без дополнительных физиотерапевтических воздействий и оказывать положительное влияние на патогенную микрофлору воспалительного очага.

Новизна и значимость исследований А.В. Блиновой ставят перед учёными новые вопросы, на которые могут быть получены ответы только в результате дальнейших исследований. К числу таких вопросов, например, относятся следующие:

- 1) В течение какого времени комплексные частицы нового препарата сохраняют свою активность? Насколько пролонгирован их эффект?
- 2) Способны ли наночастицы меди и её оксидов усиливать антибактериальный потенциал гидроксокупрата кальция так же, как наночастицы серебра?
- 3) Возможно ли применение нового комплексного препарата для реализации процедур депо- и гальванофореза? Как в этом случае добавление наноструктурного компонента может сказаться на динамике и результатах лечения?

Изложенное выше указывает не только на оригинальный характер предпринятого исследования, но также на его теоретическую и практическую значимость. Разумеется, в план исследований диссертанта не могло войти всё множество открывающихся новых проблем и задач по их решению. Однако ей удалось на основе полученных данных выявить основные факты, обосновывающие целесообразность применения модифицированной формы гидроксида меди-кальция, как препарата выбора для временного пломбирования корневых каналов зубов при двухсесансном лечении апикального периодонита.

Таким образом, диссидентант своими исследованиями привнесла в медицинскую науку не только теоретическое обоснование нового метода, но и показала возможность практического применения новых современных зубосохраняющих консервативных способов лечения хронического апикального периодонита.

Личный вклад автора

Личный вклад А.В. Блиновой состоит в прямом участии на всех этапах исследования: планирование, постановка цели и задач, их достижение, анализ специальной литературы, проведение лабораторных и клинических исследований с обработкой и интерпретацией полученных данных. Не менее важным является самостоятельная подготовка диссидентантом публикаций по теме исследования, многочисленные представления результатов работы на всероссийских и международных научных дискуссионных площадках.

По характеру написания текста диссертации, изложения научных фактов и интерпретации полученных результатов чувствуется, что диссидентант хоро-

шо ориентируется в теме работы, в использованных ею клинических и лабораторных методах исследований, а также в современных статистических методах, и способна самостоятельно оценить её значимость для науки и практики.

Таким образом, представляется, что подбор и анализ литературных источников, планирование и организация исследования, обобщение и анализ полученных результатов, их статистическая обработка, а также написание статей и подготовка публикаций автором выполнены лично.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов научной работы

Учитывая теоретическую и практическую значимость представленной работы, можно заключить, что она, с одной стороны, является стимулом для целого ряда новых научных исследований в обозначенном докторантом актуальном направлении. С другой стороны, полученные результаты указывают на возможность их непосредственного практического применения. Особенно это важно в отношении больных из групп риска – имеющих сложную морфологию корневых каналов, неудачный опыт предыдущего эндодонтического лечения, сопутствующую хроническую соматическую патологию или генетическую предрасположенность к кистообразованию в периапикальных участках костной ткани челюстей зубов.

Для научной стоматологии перспектива использования результатов докторантского исследования заключается в решении приведенных выше конкретных вопросов путём научного поиска и расширения начатых в этом направлении исследований.

Для практической стоматологии конкретный результат может заключаться в непосредственном использовании нового разработанного метода лечения врачами-стоматологами государственных и частных стоматологических клиник с целью качественного консервативного эндодонтического лечения, а также профилактики рецидивов хронического апикального периодонтита с деструктивными изменениями в костной ткани челюстей. Важно, что предложенный автором новый метод лечения логично сочетается с традиционными, изложенными в протоколах лечения (клинических рекомендациях по лечению апикального периодонтита зубов).

Дальнейшие исследования могут быть продолжены в лабораториях и кафедральных коллективах Тверского ГМУ, ЦНИИСа и других научных и научно-педагогических учреждениях страны, занимающихся разработкой подобной проблематики.

Результаты исследования А.В. Блиновой могут быть непосредственно внедрены в практику стоматологии путём добавления новой методики лечения хронического апикального периодонтита в клинические рекомендации. По результатам исследования целесообразно подготовить и издать методическое пособие.

Публикации материалов и результатов исследования

Результаты исследований по теме диссертации отражены в 18 опубликованных научных работах, в том числе: 6 – в журналах, рекомендованных ВАК, 3 – в зарубежной печати. Получено 1 свидетельство о регистрации базы данных и 3 патента Российской Федерации, а также свидетельство на ноу-хау.

Общая оценка диссертационного исследования и его завершенность

Диссертация изложена на 195 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Последний содержит 303 источника, из них 13 – отечественных и 290 – зарубежных авторов. Текст диссертации содержит 21 таблицу и 48 рисунков.

Введение отражает актуальность проблемы, в нём сформулирована цель и задачи работы, научная новизна и практическая значимость.

Обзор специальной литературы отражает имеющиеся в доступных источниках данные о современных методах эндодонтического лечения с применением нанотехнологий и нанопрепараторов. Отдельно анализируется вопрос о микробиологических основах патогенезаperiапикальных поражений, целесообразности и обоснованности одно- и двухэтапных методов эндодонтического лечения. Приводятся убедительные данные об объективных недостатках существующих антисептических препаратов. Завершается обзор ре-зюме, в котором обосновывается актуальность предпринятого исследования.

Во второй главе изложены материал и методы диссертационного исследования. Она начинается с описания методов планирования исследований и его рабочей гипотезы. Указывается, что исследование включало лабораторную и клинико-лабораторную части. В разделе, посвященном материалу лабораторного этапа исследований (раздел 2.2.1), подробно описаны химические аспекты строения кристаллов гидроксида меди-кальция, обоснованы фундаментальные механизмы его взаимодействия с наночастицами металлов. Приведены также принципы синтеза гидрозолей наночастиц металлов, применяемых в дальнейших исследованиях.

В разделе 2.2.2 детально описывается состав групп пациентов, критерии включения, не включения и исключения больных из исследований, входящих в клинико-лабораторный блок. На первом этапе подвергали рентгенофлуоресцентному анализу 60 спилов корней удалённых зубов, обработанных препаратами гидроксокупрата кальция различными способами. На основании полученных данных на втором и третьем этапах клинико-лабораторного исследования проводили эндодонтическое лечение 55 зубов у 29 пациентов. Параллельно с этим, была проведена оценка микробного состава 69 корневых

каналов зубов до и после эндодонтического лечения с применением различных методик.

В главе 3 представлены результаты просвечивающей электронной микроскопии гидрозолей наночастиц меди, оксида меди (I), оксида меди (II) и серебра, описаны размеры частиц, приведены данные о дзета-потенциалах скольжения, что имеет значение для прогнозирования агрегационной устойчивости дисперсных систем. Затем последовательно описаны результаты микроскопии комплексных препаратов на основе гидроксида меди-кальция с обоими видами гидрозолей.

Глава 4 полностью посвящена результатам трёх этапов клинико-лабораторных исследований. В конце главы имеются примеры лечения конкретных больных, глава хорошо иллюстрирована и содержит много таблиц. Автором использовались адекватные методы статистического анализа полученных результатов.

Обсуждение полученных данных проводится в главе 5, где оно сопровождается сопоставлением с литературными сведениями, анализом взаимосвязей и умозаключениями автора.

Выводы соответствуют поставленным задачам, достоверны и обоснованы, базируются на конкретных фактах и данных, вытекающих из установленных автором закономерностей. Текст автографата полностью отражает содержание диссертационной работы и соответствует требованиям ВАК РФ. Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7 Стоматология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Блиновой Алисы Владимировны на тему «Клинико-лабораторное обоснование пассивной наноимпрегнации корня зуба при лечении больных хроническим апикальным периодонтитом» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи - повышения эффективности противомикробной обработки системы корневых каналов при лечении пациентов с хроническим апикальным периодонтитом, имеющей существенное значение для медицины и, в частности, стоматологии. В работе изложен и научно обоснован новый метод лечения хронического апикального периодонтита, что имеет непосредственное практическое значение. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.7 Стоматология.

Отзыв на диссертацию составлен научным сотрудником ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России, доктором медицинских наук, доцентом Петрухиной Наталией Борисовной, а также обсужден и утвержден на совместном заседании отделений кариесологии и эндодонтии, терапевтической и профилактической стоматологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России «19» октября 2022 года, протокол №10.

Научный сотрудник отделения кариесологии
и эндодонтии

ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ»

Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент

Петрухина

Н.Б. Петрухина

Подпись д.м.н., доцента Петрухиной Наталии Борисовны «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России
к.м.н.



Подпись д.м.н. проф

заверяю

Л.Е. Смирнова

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ
«ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России

Л.Е. Смирнова

«25» X
—
Российская Федерация, 119021,
Москва, ул. Тимура Фрунзе, д.16
e-mail: cniis@cniis.ru
тел. (499) 245-68-85