

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Атрушкевич Виктории Геннадьевны о научной и практической значимости диссертации Тамаровой Эльмиры Рифовны «Разработка способа молекулярно-генетической оценки эффективности антимикробных терапевтических мероприятий при пародонтите», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.14 – стоматология, 03.02.03 – микробиология.

Актуальность темы.

В настоящее время большинством отечественных и зарубежных ученых доказано, что основным этиологическим фактором развития заболеваний пародонта являются пародонтопатогенные микроорганизмы, которые взаимодействуют с тканями и клетками хозяина, вызывая высвобождение широкого спектра воспалительных цитокинов, что приводит к разрушению структур пародонта, в том числе альвеолярной кости и периодонтальной связки, и в конечном итоге - к полной потере зубов. С другой стороны, хронический очаг одонтогенной инфекции, формирующийся при пародонтите, может усугублять течение различных соматических заболеваний, а в некоторых случаях стать важным фактором риска их развития.

Согласно современным представлениям, пародонтопатогены образуют биопленки – симбионтные сообщества микробных видов, формирующиеся в условиях текучих жидких сред. Существование микроорганизмов в виде биопленки существенно меняет их свойства, повышая степень вирулентности и резистентности к используемой терапии. В связи с этим эффективное лечение заболеваний пародонта представляет собой серьезную проблему, поскольку основными лекарственными средствами являются антибактериальные

препараты. Основная трудность выявления пародонтопатогенов связана с проблемой культивирования анаэробных микроорганизмов и их количественной оценкой. Поэтому актуальность разработки новых методов, позволяющих совершенствовать способы молекулярно-генетической оценки микробного содержимого пародонтального кармана и эффективность антибактериальных мероприятий при пародонтите, сегодня очень высока.

Таким образом очевидно, что научная и практическая значимость диссертационного исследования Тамаровой Э.Р., посвященного этой проблеме, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Достоверность результатов диссертационного исследования Тамаровой Э.Р. подтверждается достаточным количеством клинического материала и большим объемом лабораторных исследований, а также корректной статистической обработкой полученных данных.

Автором было проведено комплексное стоматологическое обследование 170 больных хроническим генерализованным пародонтитом и 66 лиц с санированной полостью рта, а также проведен комплекс мероприятий по их лечению. Особое внимание было уделено оценке гигиенического и пародонтологического статуса, а также дан подробный анализ сопутствующей патологии, способной повлиять на течение патологии пародонта. В работе Тамаровой Э.Р. дана подробная оценка микробного пейзажа ротовой полости и в пародонтальном кармане у больных пародонтитом, на основании качественной статистической обработки данных установлена взаимосвязь выявления условно-патогенных видов бактерий в зависимости от степени тяжести пародонтита. Все это дало основание диссертанту сделать достоверные выводы о видовом составе микрофлоры и симбионтных взаимоотношениях представителей патогенной

микрофлоры у данной категории больных. Кроме того, формирование группы сравнения на основании четко определенных критериев включения, невключения и исключения позволили Тамаровой Э.Р. сделать выводы, соответствующие принципам доказательной медицины.

Хочется особенно отметить качественный уровень статистической обработки результатов клинического исследования. С помощью проведенного корреляционного анализа автору удалось обосновать и применить способ молекулярно-генетического исследования микробиоты тканей пародонта для оценки эффективности проводимого комплексного лечения. На основании полученных результатов диссертантом сформулированы выводы, достоверность и новизна которых не вызывает сомнений. Все это позволило Тамаровой Э.Р. предложить практические рекомендации, повышающие качество диагностики и эффективность контроля лечения хронического генерализованного пародонтита.

Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов

Научная значимость работы заключается в том, автором разработан и внедрен новый метод получения прецизионных количественных данных о концентрации пародонтопатогенов в пародонтальном кармане при использовании полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР «Real-time»), что позволило расширить представление о видовом составе микрофлоры в ротовой жидкости и пародонтальном кармане, а также определить молекулярно-генетические маркеры факторов патогенности и антибиотикорезистентности микроорганизмов, обнаруживаемых при пародонтите. Соискателем установлена высокая степень взаимосвязи выявления условно-патогенных видов бактерий в ротовой полости и пародонтальном кармане с клиническими показателями состояния тканей пародонта. Кроме того, определена высокая распространенность исследованных пародонтопатогенов из общего видового состава микрофлоры ротовой жидкости и содержимого

пародонтального кармана у пациентов на фоне распространенной сопутствующей соматической патологии (желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем).

Большую значимость в практическом аспекте работы имеет разработанный и внедрённый автором метод получения клинических образцов определенного объема, позволяющий получить достоверные данные о концентрации пародонтопатогенов в пародонтальном кармане в ходе проведения методики ПЦР «Real-time». Это позволило диссертанту убедительно доказать клиническую эффективность сочетанного применения ультразвука с антибиотикотерапией в лечении пародонтита средней и тяжелой степеней, что также имеет важное значение для разработки практических рекомендаций для врачей, занимающихся лечением патологии пародонта.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты клинических и микробиологических исследований, полученные в научной работе Тамаровой Э.Р., содержат новые сведения о составе микрофлоры ротовой жидкости и содержимого пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от степени тяжести заболевания, что дает основание для рекомендации о включении этих данных в учебные программы стоматологических факультетов медицинских высших учебных заведений. Кроме того, использование разработанного способа получения клинических образцов жидкого содержимого пародонтального кармана определенного объема позволяет оптимизировать условия проведения анализа ПЦР в реальном времени при диагностике пародонтита, что имеет важное не только научное, но и практическое значение и может быть рекомендовано для внедрения в практику клинических исследований по эффективности антимикробной терапии в пародонтологии.

Сведения о целесообразности сочетанного применения ультразвуковой обработки пародонтальных карманов и поверхности корня с использованием аппарата Vector и антибиотикотерапии, полученные в диссертационном исследовании Тамаровой Э.Р., могут быть использованы в учреждениях практического здравоохранения при оказании стоматологической помощи пациентам с патологией пародонта.

Личное участие диссертанта в результатах научной работы

Все клинические и лабораторные исследования проводились на базе кафедр пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний и фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ при личном участии автора. Также автором самостоятельно проведена статистическая обработка и обобщение результатов исследования, что позволило сформулировать выводы и разработать практические рекомендации.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация представлена рукописью на русском языке объемом 140 машинописных страниц состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Анализ этиологически значимых микроорганизмов при пародонтите», «Результаты комплексного лечения больных пародонтитом», заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 204 источника, из них 97 - отечественных и 107 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 25 таблицами.

Во **введении** обосновывается актуальность исследования, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В **обзоре литературы** представлены современные сведения об этиологии и патогенезе пародонтита, его взаимосвязи с общесоматической патологией.

Особое внимание уделено характеристике основных микроорганизмов, входящих в группу пародонтопатогенов. Достаточно подробно анализируются количественный и видовой состав микрофлоры полости рта и связанные с этим патогенетические аспекты развития хронического генерализованного пародонтита. Автором подробно освещены современные методы антибактериального лечения больных с пародонтитом, критически проанализированы преимущества и недостатки существующей антимикробной терапии.

В достаточном объеме использованы отечественные и зарубежные источники литературы по исследуемой проблеме, анализ которых указывает на современность и актуальность предпринятого исследования.

Во **второй главе** изложены материалы и методы исследования. Основными объектами изучения стали пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени, клиническая характеристика стоматологического статуса которых проведена с использованием различных пародонтальных индексов.

В соответствии с поставленной целью и задачами, автором обосновано выбраны современные методы микробиологического исследования, позволившие получить достоверные и прецизионные данные. Дано подробное изложение используемых автором методик с полным описанием технических характеристик лабораторных приборов, критериев оценки полученных микробиологических данных. При этом, мало внимания уделено описанию клинических методов, использованных при лечении пациентов, участвовавших в исследовании. Особое внимание уделено методике статистической обработки результатов исследования.

Третья глава посвящена результатам клинического и микробиологического исследования.

В рамках клинического исследования приведены данные опроса, сбора анамнеза, дана подробная оценка стоматологического статуса пациентов с

хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени, распространенность у них общесоматических заболеваний. Представляют клинический интерес также данные, полученные диссертантом о распространенности ортодонтической и ортопедической патологии среди обследованных. Полученные результаты анализа стоматологического статуса у больных пародонтитом показывают, что при данной патологии происходит значимое увеличение результатов всех индексов оценки состояния тканей пародонта, причем показатели индексов гигиены Silness-Loe, PDI, кровоточивости, SPITN и пародонтального индекса возрастали с тяжестью заболевания, что вполне закономерно и не противоречит ранее проведенным исследованиям.

Далее приведены результаты анализа этиологически значимых микроорганизмов при исследуемой патологии, которые показали, что высокоинформативными «маркерными» микроорганизмами при пародонтите являются *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus macacae*. Автором получены интересные результаты, характеризующие особенности микрофлоры полости рта у больных пародонтитом в зависимости от степени тяжести заболевания. Несомненной заслугой диссертанта является также то, что им проведен анализ не только одиночно встречающихся пародонтопатогенов, но и частота выделения ассоциаций бактерий в содержимом пародонтального кармана и ротовой жидкости. При этом хотелось бы более подробного описания анализа различий в микробном составе субстратов, полученных из разных источников, поскольку это позволило бы четко сформулировать практические рекомендации для использования в дальнейших научных исследованиях предложенного диссертантом нового молекулярно-генетического метода определения пародонтопатогенов.

Автором отмечена положительная динамика в снижении кровоточивости десны и признаков воспаления в тканях пародонта на фоне используемой терапии, что подтверждено клинической и микробиологической оценкой эффективности лечения больных пародонтитом. Кроме того, по результатам микробиологического исследования диссертантом был сделан вывод, что применение комплекса ультразвуковой обработки пародонтальных карманов в сочетании с адекватной и обоснованной антибактериальной терапией позволило достигнуть элиминации большинства пародонтопатогенов.

В главе «**Заключение**» обобщены результаты проведенного исследования, а также представлен подробный анализ полученных данных.

Выводы вытекают из основного содержания диссертации и являются научно аргументированными. Даны **практические рекомендации**, позволяющие оптимизировать условия проведения анализа полимириазной реакции в реальном времени при диагностике пародонтита и контроля эффективности проведенного лечения.

Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована таблицами, графиками и клиническими примерами. Принципиальных замечаний нет. »

В ходе рассмотрения работы возникли следующие вопросы:

1. Влияет ли на качество диагностики с помощью предложенного в работе метода определения пародонтопатогенов способ получения материала для исследования?

2. Какие взаимоотношения кариесогенной и пародонтопатогенной микрофлоры были отмечены в Вашей работе?

3. Какие применялись хирургические методы лечения?

Оценка автореферата диссертации

В автореферате полностью отражены основные этапы выполнения работы и главные результаты проведенного исследования, а также выводы и практические рекомендации.

Апробация диссертации

Материалы диссертации докладывались на научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 18 работ, в том числе из них 7 – в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией. Получен патент РФ № 2612023 от 01.03.2017. Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО БГМУ (г.Уфа, 30 мая 2017 г.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Тамаровой Э.Р. на тему: «Разработка способа молекулярно-генетической оценки эффективности антимикробных терапевтических мероприятий при пародонтите», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Булгаковой А.И. и доктора медицинских наук Мавзютова А.Р., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся новые решения актуальной задачи – оптимизация комплексного лечения больных пародонтитом средней и тяжелой степени тяжести, посредством молекулярно-генетической детекции возбудителей, что имеет существенное значение для клинической стоматологии, по актуальности, теоритической и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.13 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология и 03.02.03 – микробиология, а сам

автор диссертационной работы Тамарова Эльмира Рифовна заслуживает присвоения искомой степени.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук
профессор кафедры пародонтологии
ФГБОУ ВО «Московский государственный
Медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,
д.м.н (14.01.14 стоматология),
доцент

В.Г.

В.Г. Атрушкевич

06.09.2017

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20,стр.1
Тел.8(495)609-67-00, E-mail: msmsu@msmsu.ru
Сайт: msmsu@msmsu.ru

Подпись Атрушкевич В.Г. заверяю,

Учёный секретарь МГМСУ,

д.м.н., профессор



Ю.А.Васюк