

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации Гилевой Ольги Сергеевны на диссертационную работу Быковой Натальи Ильиничны на тему: «Патогенетические основы терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта различной степени тяжести (экспериментально-клиническое исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

### Актуальность темы исследования

Высокий уровень распространенности и интенсивности воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) у населения различных, включая РФ, стран мира отражают глобальную и национальную значимость медико-социальной проблемы. Наиболее уязвимой её составляющей является разработка и практическая реализация персонифицированных патогенетически обоснованных подходов к терапии ВЗП с учетом степени тяжести патологии, наличия у конкретного пациента тех или иных местных факторов риска, различной (особенно коморбидной) соматической патологии и соответствующих системных лекарственных нагрузок, генетической предрасположенности и др. Мультифакториальная природа ВЗП, на первый взгляд, достаточно изучена, однако неудовлетворительные эпидемиологические показатели по заболеваемости пародонтитом и гингивитом у населения различных возрастных групп указывают на несовершенство существующих технологий (лекарственных средств, способов, методик) пародонтальной терапии, на необходимость поиска новых, научно обоснованных подходов к лечению пациента. Не вызывает сомнения, что последние должны учитывать всё многообразие и сложность каждого этапа патогенетической эволюции патологического процесса в тканях и жидких биологических средах пародонтального комплекса, полости рта и организма пациента. Сегодня в комплексе лечения пациентов с ВЗП обосновано, но с различной степенью эффективности используются многие схемы фармакотерапии – антимикробной, противовоспалительной, регенеративной и др. Приходится констатировать их нередкое назначение без учета тяжести воспалительно-дистрофического процесса в пародонте. Эти и другие нерешенные вопросы терапии ВЗП требуют всестороннего научного анализа и глубокого теоретико-экспериментального обоснования с выделением задач первоочередной необходимости. Фундаментальной базой для этого должны стать экспериментальные исследования, реализуемые на основе оригинальных валидных экспериментальных моделей хронического генерализованного пародонтита (ХГП) и остеопороза альвеолярной кости (ОАК) как ключевых патологических процессов в пораженном пародонте (П).

Выделение наиболее перспективных направлений исследования по экспериментальному и клиническому трекам позволило диссертанту сформулировать рабочую гипотезу, предопределило целевую установку работы



и задачи, необходимые для ее разрешения. Работа выполнена по основному плану НИР КубГМУ Минздрава России, по формально-сущностному наполнению соответствует 2, 8 пп. паспорта научной специальности 3.1.7. Стоматология.

#### Новизна и степень достоверности результатов исследования

Анализ материала диссертации позволяет выделить следующие принципиальные позиции новизны проведенного исследования:

- Разработаны, научно обоснованы, защищены патентом РФ и внедрены в практику экспериментальной стоматологии 2 новых, отличающихся существенными преимуществами перед существующими аналогами, способа экспериментального моделирования ХГП и остеопороза, реализуемые с помощью оригинальных опытно-конструкторских и инструментально-технических решений, защищенных 2-мя патентами на полезную модель;
- Получен, проанализирован и обобщен массив принципиально новых экспериментальных данных об особенностях течения клеточных реакций в условиях физиологического, репаративного и патологического ремоделирования тканей П; определены закономерности изменения взаимосвязей и взаимодействий основных иммунокомпетентных клеток в зависимости от степени тяжести ХГП;
- Накоплен и научно обоснован новый фактологический материал, отражающий приоритетную роль снижения гуморального и клеточного звеньев локального и общего иммунного статуса в хронизации воспаления в П; определены новые иммунные маркеры благоприятного течения ХГП в процессе комплексного лечения пациента и иммунные показатели риска рецидива заболевания;
- Получены и научно обоснованы новые данные о характере остеопороза челюстных костей при различной тяжести ХГП, обосновывающие дифференцированный подход к назначению остеотропных препаратов у пациентов в зависимости от степени выраженности процесса;
- Разработана, научно обоснована, защищена патентом РФ и внедрена в клиническую практику новая лекарственная композиция на гелевой основе для лечения ХГП, обеспечивающая топическую доставку комплекса активных ингредиентов к очагам поражения П;
- Разработаны с учетом результатов экспериментальных исследований принципиально новые, индивидуализированные подходы к комплексной терапии пациентов с ХГП средней и тяжелой степени, обосновывающие рекомендации по назначению пациенту иммуномодулирующих и остеотропных средств с учетом степени тяжести заболевания.

Степень достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций обоснована репрезентативным объёмом выборок экспериментальных (140 крыс и 22 овцы) и клинических (154 пациента с ВЗП) исследований, высоким методическим уровнем комплексного исследования с использованием широкого спектра



высокоуровневых и высокоинформативных лабораторных (биохимических, иммуногистохимических, морфологических и др.) методов, построением выверенного дизайна в полях экспериментальных и клинических наблюдений, применением современного сертифицированного лабораторного и медицинского оборудования, авторских экспериментальных моделей и оригинальных лекарственных композиций, защищенных интеллектуально, а также использованием современных методов статистического анализа.

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

Основные положения работы (6), выводы (8) и практические рекомендации (10) научно обоснованы, адекватны поставленным задачам (8), подтверждают научную новизну и практическую значимость проведенного исследования, иллюстрируют факт достижения поставленной цели. В диссертации соблюдены необходимые принципы соответствия, она выполнена в соответствии с требованиями доказательной медицины, правилами надлежащей клинической практики и законами биомедицинской этики. Четко очерчен личный вклад автора в проведение большого объема экспериментальных и клинических исследований. Практические рекомендации обоснованы сутью проведенных исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная ценность проведенной комплексной работы сомнения не вызывает, она базируется на прочном фундаменте результатов, полученных в соответствии с канонами классической экспериментально-клинической стоматологии, с использованием оригинальных авторских разработок. Существенно упрочена технологическая база современной экспериментальной пародонтологии, разработаны, методически и инструментально обеспечены, защищены патентами РФ оригинальные отечественные способы экспериментального моделирования ХГП и ОАК, предложен новый инструментарий для их воспроизведения. Экспериментальные модели, использованные в заданных работой целях, могут быть востребованы для *in vitro* оценки эффективности и безопасности применения новых лечебно-профилактических технологий в пародонтологии.

Автором по-новому актуализируется высокая потребность в разработке новых подходов к проведению комплексной патогенетической терапии ХГП, учитывающей стадию заболевания, характер иммунных трансформаций и метаболизма костной ткани челюстей у конкретного пациента. По результатам экспериментальных и опытно-конструкторских работ предложена, а по итогам клинических наблюдений подтверждена правомерность рабочей гипотезы о необходимости пересмотра комплексных программ лечения пациентов с ХГП и сопутствующим ОАК за счет дифференцированного подхода к выбору иммуномодулирующих и остеотропных препаратов с различной фармакокинетикой. Имеющиеся в арсенале современного врача-пародонтолога схемы лекарственной терапии ХГП дополнены рекомендациями по



использованию топического иммуномодулятора Гепон в оригинальных методиках, остеотропной терапии с использованием препаратов глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата, а также стоматологического геля комплексного действия.

### Оценка содержания работы, завершенность и качество оформления диссертации

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 269 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (143 отечественных и 106 зарубежных авторов), иллюстрирована 13 таблицами и 107 рисунками.

Исходно обоснована актуальность выбранной темы исследования и уровень ее проработки, выделены наиболее значимые направления исследования, сформулирована цель и адекватные задачи. Обзор литературы проведен в критическом ключе, отражает современное состояние исследований по целевой проблеме, завершен кратким резюме.

Экспериментально-клиническое исследование реализовано на современной методологической платформе (гл. 2), что составляет сильную сторону работы. Сущностная часть, этапы, объекты, предмет экспериментальных исследований, используемые экспериментальные модели детально описаны и наглядно проиллюстрированы, что облегчает восприятие объёмного аналитического материала. Не вызывает сомнения, что разработанные автором методические подходы будут востребованы в экспериментальной стоматологии. Используемые статистические программы и критерии адекватны поставленным задачам. Методологию клинического блока, выдержанную в научном ключе, логично дополнить формулированием научного дизайна клинического исследования (проспективного нерандомизированного контролируемого и т.д.), выполненного диссертантом в соответствии с правилами GCP. Раздел, посвященный опытно-конструкторским разработкам, отражает высокие изобретательские компетенции диссертанта.

Результаты экспериментального блока исследований (гл. 4, 5) предоставляют аналитико-статистические и иллюстративные доказательства многообразной и во многом определяющей роли иммунных клеток, их взаимосвязей и взаимодействий в генезе ХГП различной степени тяжести. Автором справедливо выделяются иммунные факторы риска рецидивирования ХГП и факторы, отражающие характер иммунных нарушений на разных стадиях его прогрессирования, а также указывается на принципиальные различия в активности ОАК на этапах стадирования процесса. Результаты экспериментального блока создают предпосылки для разработки новых подходов к выбору схем фармакотерапии ХГП.

Ключевая клиническая глава (6), дополненная аналитикой лабораторных исследований, отражает правильность направлений патогенетического лечения различных стадий ХГП, определенных в эксперименте. Анализ ближайших и отдаленных клинических результатов лечения пациентов, в комплексе лечения которых использован иммуномодулятор Гепон и системные остеотропные



препараты, указывает на их стабильность через 12-24 месяцев наблюдения у подавляющего большинства пациентов с легким и среднетяжелым пародонтитом и у 84% больных тяжелым ХГП. Показательно, что у подавляющего числа пациентов параллельно отмечена положительная динамика/ нормализация иммунных показателей и кальций-фосфорного обмена. Клинические результаты проиллюстрированы выписками из историй болезни и удачными клиническими фото. Заключение выполнено в форме научного дискурса.

Работа оставляет целостное впечатление как фундаментально-прикладной труд, выполненный высококвалифицированным клиницистом-исследователем с отточенными профессиональными компетенциями в области экспериментальной стоматологии. К числу её неоспоримых достоинств следует отнести изобретательскую составляющую, реализуемую как в экспериментальной, так и клинической части, а также достойный внедренческий уровень (освещение результатов в 58 научных трудах – 19 в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, и 19, индексируемых в международных реферативных базах данных; получение 5 патентов РФ на изобретение и полезную модель, издание 3 монографий). Результаты исследования внедрены в учебный процесс ряда медицинских ВУЗов РФ и лечебную работу ряда стоматологических поликлиник.

Заявленная в работе цель достигнута, задачи выполнены, научные положения, выводы и практические рекомендации строго аргументированы. Материал автореферата соответствует таковому в диссертации. Принципиальных замечаний к работе нет, встречающиеся единичные опечатки не умаляют её основных достоинств.

В процессе знакомства с работой возникли вопросы, требующие уточнения:

1. Рассчитывалась ли Вами фармако-экономическая эффективность курсового лечения хронического пародонтита с использованием избранных иммуномодулирующих и остеотропных препаратов, стоматологического геля оригинального состава?
2. Использовались ли Вами в клинической части работы интегральные, (возможно клинико-лабораторные?) критерии оценки эффективности лечения пациентов с пародонтитом (улучшение, стабилизация, отсутствие положительной динамики, ухудшение и т.д.)?
3. Известно, что достижение у пациента с ХГП высокого уровня комплаентности к проводимому лечению – залог высокого качества и стабильно высоких результатов пародонтологического лечения. Каким образом Вы мотивировали диспансерных пациентов к поддержанию стоматологического здоровья, достигаемого на фоне разработанного Вами комплексного лечения пародонтита?
4. В комплексе медикаментозной терапии ХГП Вами использованы (топически и системно) остеотропные и иммуномодулирующие препараты – встречали ли Вы у пациентов основной группы случаи развития неблагоприятных



лекарственных реакций (аллергических, лихеноидных, ксерогенных и др.) в процессе пародонтологического лечения?

### Заключение

Диссертационная работа Быковой Натальи Ильиничны на тему: «Патогенетические основы терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта различной степени тяжести (экспериментально-клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Сирак Сергея Владимировича, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы повышения качества и патогенетической направленности лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта различной степени тяжести.

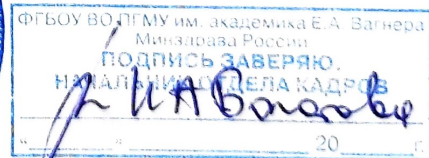
По своей актуальности, научной новизне, теоретической ценности и практической значимости, уровню проведенных исследований диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Быкова Наталья Ильинична – заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

Официальный оппонент,  
зав. кафедрой терапевтической стоматологии и  
пропедевтики стоматологических  
заболеваний ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика  
Е.А.Вагнера Минздрава России,  
Заслуженный работник здравоохранения РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
(3.1.7 – стоматология)

« 21 » \_\_\_\_\_ 06 \_\_\_\_\_ 2021 года



Гилева Ольга Сергеевна



федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России).

Адрес организации 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26; тел. 8(342)217-20-20; факс 8(342)217-20-21; e-mail: rector@psma.ru



### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Быковой Натальи Ильиничны на тему: «Патогенетические основы терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта различной степени тяжести (экспериментально-клиническое исследование)» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, ул. М. Седина, дом 4, (861)2625018)

№	Фамилия Имя Отчество	Место основной работы	Учёная степень	Учёное звание
1	Гилева Ольга Сергеевна	Заведующий кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации	Доктор медицинских наук, 3.1.7. Стоматология	профессор
Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий или МБД		<p>1. Эффективность комплексного стоматологического лечения лихеноидных реакций мукопародонтального комплекса: одноцентровое пилотное когортное исследование / Гилева О.С., Либик Т.В., Рогожников Г.И., Гибадуллина Н.В., Рогожников А.Г., Гавриленко М.С. // Кубанский научный медицинский вестник. 2023. Т. 30. № 6. С. 102-111.</p> <p>2. Сложные клинические варианты мукопародонтальных поражений:</p>		



десквамативный гингивит / Гилева О.С., Либик Т.В. // Пермский медицинский журнал. 2023. Т. 40. № 1. С. 41-52.

3. Молекулярно-генетическая характеристика микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, перенесших COVID-19 / Гилева О.С., Акмалова Г.М., Мирсаева Ф.З., Гимранова И.А., Азнагулов А.А., Газизуллина Г.Р., Чернышева Н.Д., Еремеева П.Э., Хабибуллина К.Р. // Проблемы стоматологии. 2023. Т. 19. № 1. С. 30-34.

4. Клиническая оценка эффективности лечения хронического простого маргинального гингивита с использованием спрея от кровоточивости десен "Дентабаланс®" - синбиотического комплекса, содержащего *Streptococcus thermophilus* лизат и пребиотики (многоцентровое клиническое исследование) / Гилева О.С., Садовский В.В., Ермолаева Л.А., Либик Т.В., Николаева М.О., Михайлова Е.С., Сычева М.А. // Проблемы стоматологии. 2023. Т. 19. № 2. С. 51-58.

5. Пути улучшения качества жизни у пациентов с частичной адентией и хроническим пародонтитом, ассоциированными с верхнечелюстным синуситом на этапах дентального протезирования / Мусиенко А.И., Нестерова К.И., Гилева О.С., Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Нестерова А.А., Алтынова Е.Е., Илизаров А.М. // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2023. Т. 29. № 2. С. 12-23.

6. Концентрация прокальцитонина ротовой жидкости в норме и при пародонтите / Гилёва О.С., Мандра Ю.В., Сивак Е.Ю., Полушина Л.Г., Либик Т.В., Максимова А.Ю., Соснин Д.Ю. // Пермский медицинский журнал. 2021. Т. 38. № 4. С. 62-69.

7. Мукопародонтальные поражения: совершенствование ортопедического стоматологического лечения с учетом исходных показателей здоровья полости рта пациентов / Либик Т.В., Гилева О.С., Куклина Е.А., Куклин Н.С., Рогожников А.Г. // Стоматология. 2021. Т. 100. № 6-2. С. 22-28.



	<p>8. Обоснование применения пробиотиков из спорообразующих бактерий рода bacillus при хроническом генерализованном пародонтите / Мирсаева Ф.З., Гилева О.С., Ханов Т.В., Кузнецова Т.Н., Байкова А.Ю., Гарайшин Р.М., Шарафутдинов А.Н. // Проблемы стоматологии. 2020. Т. 16. № 2. С. 59-63.</p> <p>9. Clinical effectiveness assessment of application of dental gel in the treatment of chronic simple marginal gingivitis / Isaeva A., Averyanov S.V., Iskhakov I.R., Gulyaeva O.A., Gileva O.S., Kiniabaev T. // Archiv EuroMedica. 2020. Т. 10. № 4. С. 144-148.</p>
--	---

Заведующий кафедрой терапевтической стоматологии  
и пропедевтики стоматологических заболеваний  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Пермский государственный медицинский университет  
имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор

10.06.24



*Гилева*

О.С. Гилева

