

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології Дніпровського державного медичного університету, доктора медичних наук, професора

Гудар'яна Олександра Олександровича

на дисертаційну роботу **Бамбуляка Андрія Васильовича**
на тему: «Обґрунтування ефективності хірургічного лікування дефектів кісткової тканини щелеп із застосуванням клітинних технологій», подану на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія у Спеціалізовану вчену раду Д 76.600.01

Буковинського державного медичного університету

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Бамбуляка А.В присвячена актуальній темі – вивченню ефективності хірургічного лікування дефектів кісткової тканини щелеп із застосуванням клітинних технологій.

Проблема регенерації кісткової тканини залишається актуальною для сучасної щелепно-лицевої хірургії та хірургічної стоматології. Дефіцит кісткової тканини може виникати внаслідок травматичного пошкодження кісток лицевого скелету, при ускладнених екстракційних, реконструктивних операціях, дентальній імплантації, кістково-пластичних операціях (Yanishen IV, Pohorila AV, Sidorova OV).

Внаслідок своєї багатогранності дана патологія є предметом вивчення лікарів усіх хірургічних спеціальностей, а пошук остеопластичного матеріалу, який би задовільняв усі вимоги сучасної щелепно-лицевої хірургії залишається надзвичайно актуальним.

Ідеального остеопластичного матеріалу на даний момент розвитку сучасної науки не існує. У кожній конкретній ситуації лікар повинен вибрати препарат або метод лікування, який буде оптимальним для даного клінічного випадку, враховуючи характер патологічного процесу, загальний стан пацієнта, власний досвід та рівень мануальних навичок. Вибір оптимального матеріалу для

аугментації кісткового дефекту необхідно проводити з урахуванням низки факторів, що впливають на ефективність остеопластики: остеоіндуктивний потенціал матеріалу, доступність, безпечність застосування, біосумісність (Avetikov DS, Pronina OM, Lokes KP). На сьогодні спроби клініцистів покращити лікування патологій та травм кісткової тканини за рахунок удосконалення хірургічних методик з'єднання і лікування кісткових уламків уже вичерпані.

Таким чином, дисертаційна робота А.В. Бамбуляка є актуальним дослідженням, яке відповідає сучасним потребам медичної науки.

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

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету на тему «Обґрунтування та впровадження нових методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації стоматологічних хворих», № державної реєстрації 0120U102553. Фрагменти цієї роботи присвячені визначенню ефективності хірургічного лікування дефектів кісткової тканини щелеп із застосуванням клітинних технологій. Дисертант був співвиконавцем зазначеної НДР.

3. Новизна дослідження та отриманих результатів

У дисертаційній роботі вперше встановлено остеобластоподібні, імуномодельючі, проліферативні та фенотипічні властивості ММСК-ЖТ у поєднанні зі ЗТП крові та остеопластичним матеріалом на основі гідроксиапатиту, що використовувався в якості матриці.

Вперше для дослідження репаративного остеогенезу, розроблено експериментальну модель шляхом створення кісткового дефекту черепа піддослідних щурів та вивчено процеси відновлення кісткових дефектів при використанні нового біологічно толерантного матеріалу на основі ММСК-ЖТ, ЗТП та ЗКТГ.

Вперше розроблено та використано композицію на основі ММСК-ЖТ, ЗТП та остеопластичного препарату при хірургічному лікуванні пацієнтів груп дослідження перед дентальною імплантацією.

Отримано нові наукові дані щодо значення ММСК-ЖТ у процесах регенерації кісткової тканини щелеп пацієнтів. Уперше науково обґрунтовано концепцію застосування ММСК-ЖТ та їхніх комбінацій при проведенні стоматологічних операцій (синус-ліфтинг, екстракція зубів та ретенowanego третього моляра, остеосинтез при переломі нижньої щелепи) для збільшення об'єму кісткової тканини щелеп та виявлено їх високу клінічну ефективність.

Вперше доведено успішність дентальної імплантації у пацієнтів після проведення хірургічних втручань, при яких для збільшення об'єму кісткової тканини коміркових відростків та коміркових дуг щелеп було використано ММСК-ЖТ у поєднанні зі ЗТП та остеопластичним препаратом на основі гідроксиапатиту.

4. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Бамбуляка А.В. виконана на сучасному рівні та ґрунтується на клінічному і експериментальному дослідженні. Експериментальну частину досліджень проводили на лабораторних тваринах: 144 дорослих статевозрілих щурах лінії Вістар, масою 110–140 г. Піддослідні тварини були розподілені на IV групи:

- I група (контрольна) – 15 інтактних щурів;
- II група (порівняльна) – 22 щури, у яких відновлення змодельованого кісткового дефекту відбувалось під кров'яним згустком або спонтанно;
- III група (25 щурів) – при застосуванні ММСК-ЖТ, що пройшли остеогенне диференціювання(ОД);
- IV група (28 щурів) – за допомогою ММСК-ЖТ після ОД та ЗТП;
- V група (27 щурів) – завдяки поєднання ММСК-ЖТ після ОД та

ЗКТГ;

- VI група (27 щурів) – відновлення кісткового дефекту за допомогою тканинного еквіваленту кісткової тканини (ТЕК), що містив ММСК–ЖТ+ЗТП+ЗКТГ.

Утримання тварин та маніпуляції проводили відповідно положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006).

Клінічна частина дослідження складала 280 пацієнтів віком 18-55 років (146 чоловіків – 52,14% та 134 жінки –47,86%) з частковою або повною відсутністю зубів та атрофією коміркового відростка, коміркової дуги відповідної щелепи, з хронічним періодонтитом і хронічним генералізованим пародонтитом, з переломами нижньої щелепи та ретенуваними третіми молярами. Залежно від діагнозу та виду оперативного втручання пацієнтів розподілено на 4 групи.

Дослідження проводилося на базі кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету у підрозділі хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету порушень етичних і морально-правових норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол №6 від 16.03.2023 р.).

Під час виконання дисертаційної роботи використані сучасні методи дослідження, які дозволили у повному обсязі вирішити мету та

завдання, які сформульовані чітко та цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках.

Отримані результати статистично оброблені з використанням сучасного програмного забезпечення і відповідають об'єму та характеру проведеного дослідження. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі та інструментах.

5. Теоретичне та практичне значення роботи і впровадження отриманих результатів.

Отримані дисертантом результати дослідження суттєво доповнюють існуючі уявлення щодо значення ММСК–ЖТ у процесах регенерації кісткової тканини щелеп пацієнтів, що лягло в основу розроблення експериментальної моделі шляхом створення кісткового дефекту черепа піддослідних щурів та вивчення процесу відновлення кісткових дефектів при використанні нового біологічно толерантного матеріалу на основі ММСК–ЖТ, ЗТП та ЗКТГ.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у наукову роботу та навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку Буковинського державного медичного університету; кафедри хірургічної стоматології, імплантології та парадонтології Дніпровського державного медичного університету; кафедри хірургічної стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; кафедри хірургічної стоматології, імплантології та парадонтології Дніпровського державного медичного університету; кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з пластичною та реконструктивною хірургією голови та шиї Полтавського державного медичного університету.

Під час виконання дисертації розроблено та апробовано «Пристрій для виготовлення гістологічних препаратів», «Спосіб

видалення надлишку рідин з гістологічного зрізу», «Спосіб зіставлення послідовних серійних гістологічних зрізів для виготовлення та контролю пропорцій 3D-реконструкцій (циліндричні маркери, 1 під кутом)», «Спосіб зіставлення послідовних серійних гістологічних зрізів для виготовлення та контролю пропорцій 3D-реконструкцій (сферичні маркери)», які можуть широко використовуватися для проведення наукових досліджень.

Отримані дані є науковим підґрунтям для подальших експериментальних, порівняльно-клінічних та клініко-лабораторних досліджень у стоматології. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані при виданні монографій, підручників, навчальних посібників і атласів з хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії, реконструктивної хірургії та дентальної імплантології.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати, наукові положення дисертаційної роботи повністю висвітлені автором у наукових журналах та матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів. За матеріалами дисертації опубліковано 45 наукових праць, з яких: 18 статей у фахових наукових журналах, рекомендованих МОН України; 4 статті в наукових виданнях, які індексуються в наукометричних базах Web of Science та Scopus; 14 публікацій у збірниках матеріалів наукових форумів; отримано 4 патенти України на корисну модель, 4 свідоцтва про реєстрацію авторського права та видано методичні рекомендації. Результати дисертаційної роботи в повному обсязі висвітлені в публікаціях.

7. Оцінка структури дисертації

Оформлення дисертації за структурою відповідає вимогам, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Дисертація Бамбуляка А.В. викладена державною мовою на 417 сторінках машинописного тексту, з яких 278 сторінок основного тексту. Робота складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (432 джерела, з них 167 – кирилицею та 265 – латиницею) та додатків. Дисертацію ілюстровано 148 рисунками та 54 таблицями.

Анотація викладена державною та англійською мовами; містить узагальнений короткий виклад основного змісту дисертаційного дослідження, стисло представлено основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Розділ «Вступ» містить усі необхідні структурні елементи: А.В. Бамбуляк коротко характеризує стан проблеми, доводить її актуальність, формулює невивчені питання, робочу гіпотезу, мету, завдання, зазначає об'єкт та предмет дослідження.

У розділі «Огляд літератури» автор приводить ретроспективні та сучасні дані вітчизняних та закордонних вчених про ефективність хірургічного лікування дефектів кісткової тканини щелеп із застосуванням клітинних технологій. Підсумовуючи розділ автор формулює ті невивчені питання, які стали основою дисертаційної роботи.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» автор детально описує клінічну та експериментальну частини дослідження, послідовність їх виконання, зупиняється на методиках, вказує на використаний підхід до статистичного аналізу.

У третьому розділі проведено аналіз динаміки показників біосумісності та біологічної властивості мультипотентних мезенхіальних стромальних клітин жирової тканини експериментальних тварин.

Вперше встановлено, що тканинні еквіваленти кісткової

тканини на основі ММСК–ЖТ можуть бути застосовані у регенеративній медицині та розширенні уявлення щодо характеристик ММСК–ЖТ з метою оптимізації їх подальшого клінічного застосування і реалізації нових підходів у різних напрямках стоматології.

Експериментальне дослідження ефективності застосування тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини висвітлено у четвертому розділі рукопису дисертації.

У п'ятому розділі автором проведена клінічна оцінка застосування остеопластичних матеріалів для відновлення об'єму альвеолярної дуги щелеп при хірургічних втручаннях.

У шостому розділі Бамбуляком А.В. подано результати променевих, біохімічних та гістологічних досліджень при відновленні альвеолярних кісток щелеп остеопластичним матеріалом.

Сьомий розділ власних досліджень присвячений порівняльній клінічно-функціональній оцінці етапу дентальної імплантації після відновлення об'єму альвеолярної дуги остеотропними матеріалами.

Необхідно зазначити, що всі розділи власних досліджень ілюстровані таблицями та діаграмами із наведеними результатами їх статистичної обробки. Розділи завершуються проміжними висновками із ключовими результатами та елементами обговорення, а також посиланнями на власні публікації, в яких вони висвітлені.

Слід відмітити, що результати, які наведені в усіх розділах, знайшли своє відображення у статтях та тезах.

Розділ «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» є змістовний, автор чітко наводить свої наукові результати та проводить підсумок проведеного дослідження.

На основі ґрунтовного власного фактичного матеріалу автор формує вісім висновків, що повністю відповідають поставленим завданням дослідження, в яких формулюється встановлена закономірність, яку дисертант підтверджує ключовими статистично

вірогідними результатами, відрізняються новизною, витікають із результатів проведеного дослідження.

Результати досліджень, наведені у публікаціях, відповідають висвітленим у дисертації.

Практичні рекомендації (4) підтверджені результатами власних досліджень.

Список використаних джерел оформлено у порядку появи посилань у тексті. Кількість використаних першоджерел свідчить про поглиблений аналіз літературних даних.

Завершують рукопис дисертації 30 додатків.

8. Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності.

У дисертаційній роботі Бамбуляка А.В. не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним: всі цитати коректно позначені та відображені в списку літератури.

Проведена первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі за допомогою відповідного програмного забезпечення засвідчила оригінальність текстових даних 96,2%, поданих у роботі.

Усі ідеї та положення, викладені Бамбуляком А.В. у дисертаційній роботі, належать автору.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Бамбуляка А.В. за змістом та оформлення відповідає існуючим вимогам. Однак дозвольте зупинитися на зауваженнях та побажаннях.

В рукописі дисертації зустрічаються незначні стилістичні та граматичні помилки, іноді складно сформульовані великі складнопідрядні речення з декількома зворотами, тощо.

У рисунках 4.14, 4.15. розділу четвертого у підрисункових підписах некоректні цифрові позначення.

В окремих розділах власних досліджень текст рукопису переобтяжений цифровим матеріалом.

Усі наведені зауваження носять рекомендаційний і дискусійний характер і не зменшують наукової новизни, теоретичного і практичного значення отриманих автором результатів.

Окрім висловлених зауважень та рекомендацій є ще кілька дискусійних запитань:

1. В експерименті Ви досліджували формулу крові тварин на 30-ту, 60-ту, 90-ту доби. Як формула змінюється і що відображає на 90-ту добу спостереження?

2. У Вашому дослідженні розподіл пацієнтів ґрунтувався на віковому показнику, нозологічних одиницях захворювань та використанні остеопластичного матеріалу. Чому Ви не брали у дослідження групи пацієнтів старше 55 років?

3. Як впливало на стабільність дентальних імплантів застосування запропонованого Вами тканинного еквіваленту кістки?

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

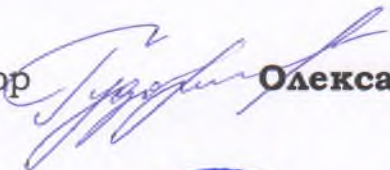
Дисертаційна робота Бамбуляка Андрія Васильовича на тему: «Обґрунтування ефективності хірургічного лікування дефектів кісткової тканини щелеп із застосуванням клітинних технологій» представлена на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якому сформульовано і обґрунтовано наукові положення, сукупність яких можна кваліфікувати як нове вирішення актуального наукового напрямку стоматології.

У даній роботі не використовуються положення кандидатської дисертації автора.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, рівнем методичного підходу, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів, ступенем обґрунтованості та вірогідності положень і висновків подана дисертація повністю відповідає вимогам пунктів 7 та 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 року, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент,

професор кафедри хірургічної стоматології,
імплантології та пародонтології,
проректор з наукової роботи
Дніпровського державного медичного
університету,
доктор медичних наук, професор



Олександр ГУДАР'ЯН

« 17 » 05 2023р.



С. ЕГОРОВА