

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Иорданишвили Андрея Константиновича на диссертацию Македоновой Юлии Алексеевны на тему: «Оптимизация патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.14 – «Стоматология»

Актуальность темы исследования. Красный плоский лишай – воспалительно-деструктивное заболевание полости рта, протекающее в затяжной форме с короткими периодами ремиссии. Наиболее встречающиеся его формы – типичная и эрозивно-язвенная. Особенно проблематично лечение эрозивно-язвенной формы, в связи с тем, что эрозии и язвы имеют затяжное течение. При данной патологии нарушается микроциркуляция в полости рта, увеличивается сосудистая проницаемость. Значит, важно выявление всех звеньев патогенетического механизма микроциркуляторных нарушений, воздействие на которые уменьшит уровень микроциркуляторных расстройств, улучшит трофику слизистой оболочки полости рта. С данной позиции, необходимо назначение таких лекарственных препаратов, которые бы влияли на базальный кровоток, обладая эндотелиопротекторным действием. Большое количество эрозивно-язвенных поражений в полости рта существенно снижает качество жизни пациента. Задачей врача-стоматолога является ускорить регенерацию, в кратчайшие сроки восстановить целостность эпителия слизистой оболочки. В настоящее время актуальной является проблема назначения и применения новых эффективных методов патогенетической терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая. Этим и объясняется необходимость проведения данной научной работы. Таким образом, актуальность диссертации Македоновой Ю. А. не вызывает сомнений и имеет большое научное и практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна.

Данное исследование проведено на достаточно обширном клиническом и экспериментальном материале. Полученные результаты грамотно статистически обработаны. Автором решены все поставленные задачи. Одной из основных задач, поставленной и успешно решенной автором, – разработка способа лечения красного плоского лишая в полости рта. Автором получен патент № 2640930 от 12.01.2018 года. При лечении

эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая разработано устройство для измерения размеров пораженной поверхности в полости рта (патент на полезную модель № 166417 от 28.04.2016) и устройство одноразовое для внесения лекарственного вещества в полость рта (патент на полезную модель № 166418 от 07.11.2016), что является важным для практической медицины.

В исследовании было обследовано и проведено лечение 120 больных эрозивно-язвенной формой КПЛ. Также была сформирована контрольная группа (20 человек) в возрасте 45-59 лет для проведения лазерного доплеровского флоуметрического исследования. Эксперимент выполнен на 30 беспородных собаках, биоптаты соединительной ткани были взяты у собак с помощью устройства для фиксации экспериментального животного при заборе биопсийного материала из ротовой полости (патент на полезную модель № 162527 от 09.11.2015). Репрезентативность исследования подтверждена объемом выполненной работы. Все пациенты были клинически обследованы с применением стандартных стоматологических методов для исключения другой сопутствующей стоматологической патологии. Фундаментальность и доказательность работы Ю. А. Македоновой обосновываются балльной оценкой динамики боли, определением площади и диаметра эрозивно-язвенного поражения на фоне лечения различными методами и способами системной и местной терапии. При иммунологическом исследовании определялся цитокиновый профиль до лечения и в ближайшие и отдаленные сроки. При лазерном доплеровском флоуметрическом исследовании были определены параметры базального кровотока и амплитудно-частотный анализ. Экспериментальное исследование проведено на основании данных морфологического и морфометрического анализа полученных результатов. Морфологическое исследование отражает изменение диаметра, площади, отека и гиперемии в полости рта собак на фоне проводимого лечения, морфометрические данные свидетельствуют об изменении площади грануляционной и соединительной ткани, объеме кровеносных сосудов и т.д. в динамике лечения раневого дефекта слизистой оболочки полости рта.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна исследований в работе заключается в том, что автор впервые на основании клинического исследования обосновала эффективность применения комбинированного метода лечения (инъекций тромбоцитарной

аутоплазмы в сочетании с аппликациями Тизоля с L – аргинином) в патогенетической терапии больных эрозивно-язвенных поражений полости рта. Необходимость ее применения для локальной стимуляции регенераторного потенциала в полости рта обосновывается полученной положительной динамикой в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.

Впервые на базе данных морфологического исследования сделана оценка процесса репарации слизистой оболочки ротовой полости при применении лекарственной композиции, инъекций тромбоцитарной аутоплазмы и их сочетании.

Лазерное доплеровское флоуметрическое исследование позволило обосновать назначение препарата «Вазотон» и L - аргинина в качестве эндотелиопротектора.

Данные научные результаты дают возможность дополнить и систематизировать представление о патогенезе, диагностике и лечении КПЛ слизистой оболочки полости рта.

Научные выводы диссертации обоснованы и достоверны, выводы и практические рекомендации логически вытекают из содержания работы.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Ю. А. Македоновой написана в традиционном стиле, включает введение, обзор литературы, главу, отражающую материалы и методы, четыре главы собственных исследований, главу обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа представлена на 321 странице машинописного текста, включает таблицы и иллюстрирована рисунками, фотографиями, которые убедительно доказывают проведенную работу.

Введение отражает актуальность исследования, обосновывает цель и задачи, объект исследования, научную новизну и практическую значимость выполненной работы, определяет положения, выносимые на защиту. Язык введения лаконичный, четкий, показывает сущность работы.

В главе «**Литературный обзор**» проведен анализ современной литературы по проблеме работы. Глава раскрывает спектр вопросов о проведенных экспериментальных исследованиях, критериях оценке эффективности лечения заболеваний полости рта, отражены различные методы диагностики и терапии красного плоского лишая полости рта.

В главе «**Материалы и методы**» подробно описаны клинические, экспериментальные, функциональные и иммунологические исследования, выполненные в ходе проведения работы.

В главе «**Собственные исследования**» имеются несколько подглав. Отражены результаты ретроспективного анализа, дана клиническая характеристика пациентов с КПЛ полости рта. Дано всестороннее клиническое обоснование эффективности использования разных видов лекарственной терапии для лечения эрозивно-язвенной формы КПЛ. Отражается детальное сравнительное описание изменений функционального состояния микроциркуляции в полости рта у больных КПЛ по отношению к здоровым людям. Приводится детальная разработка динамики иммунологической картины на фоне различных методов лечения. Изучены морфологические и морфометрические механизмы репаративной регенерации при разной медикаментозной терапии. Результаты проведенного комплексного исследования отражают данные, доказывающие целесообразность внедрения в схему лечения эндотелиопротекторов на системном уровне, а на местном – использование инъекций тромбоцитарной аутоплазмы в композиции с аппликациями лекарственного сочетания Тизоля с L – аргинином.

Данная работа по изучению патогенеза эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая доказывает, что одним из главных инициирующих факторов, вызывающий патологический процесс в полости рта – это нарушение микроциркуляции капиллярного кровотока. Путем функционального исследования выявлено, что описанные изменения связаны с угасанием амплитуд эндотелиальных колебаний при повышении амплитуд пульсовой и дыхательной волны (результаты ЛДФ-метрии сопоставимы с группой контроля, данные статистически достоверны, при $p < 0,05$).

Внедрение в алгоритм диагностики ЛДФ – метрии дает возможность на ранних сроках воздействовать на изменения капиллярного кровотока на фоне проводимой терапии, облегчить тяжесть заболевания и улучшить качество жизни больных КПЛ.

Применение инъекций тромбоцитарной аутоплазмы имеет место в качестве метода местной стимуляции регенерации, что свидетельствует о сокращении периода эпителизации элементов поражения на 5-7 дней по сравнению с традиционной терапией.

Период обострения в полости рта коррелирует с состоянием цитокинового профиля, его концентрация увеличивается при обострениях данной патологии.

На основании полученных данных, выявленных при проведении исследования, можно сказать, что у больных красным плоским лишаем, при оценке микроциркуляторных нарушений, развивается эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует снижение скорости локального кровотока, вазомоторной активности сосудов, уменьшение амплитуды эндотелиальных колебаний. Иммунологические провоспалительные цитокины, являющиеся факторами-предикторами развития эндотелиальной дисфункции (IL-1 β , TNF α и IL – 8), изменяются в лучшую сторону на фоне проведения фармакотерапии.

Комплексное клиническое, функциональное и иммунологическое исследование в отдаленные сроки наблюдения выявили, что сроки ремиссии при использовании комбинированного метода лечения составили $9,8 \pm 0,12$ месяцев.

В **обсуждении результатов** излагается лаконичное описание основных результатов исследования. Выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и показывают, что автор полностью решила и выполнила цели и задачи своей работы.

Написана работа грамотным языком, ярко и наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. По материалам диссертации опубликовано 49 печатных работ, в которых отражается содержание работы. Автореферат написан в традиционном стиле и отражает основные положения и результаты работы.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Волгоградского государственного медицинского университета и Волгоградского медицинского научного центра. Неоспорим личный вклад автора в проведенном исследовании. Настоящей ценностью является тот факт, что работа выполнена практическим врачом, знающим о проблемах стоматологии из собственной практики.

Практическая значимость

Проведенное клиническое исследование позволяет оптимизировать комплексную терапию больных КПЛ, уменьшить количество обострений и увеличить сроки ремиссии.

Полученные научные данные позволяют обосновать клиническую эффективность предлагаемого способа лечения в патогенетической терапии больных КПЛ полости рта.

Результаты планируемого исследования служат обоснованием для разработки и внедрения в деятельность врачей-стоматологов методического обеспечения по применению тромбоцитарной аутоплазмы и лекарственной композиции, что позволяет расширить показания к их использованию в стоматологической практике.

Результаты исследования могут быть использованы стоматологами для повышения эффективности стоматологического лечения.

Результаты диссертации Македоновой Ю. А. внедрены в работу терапевтических отделений стоматологических поликлиник г. Волгограда и Волгоградской области, а также успешно используются в учебном процессе кафедры терапевтической стоматологии и патологической анатомии. Способ оценки эндотелиальной дисфункции с определением реакции на введение L – аргинина используется в лаборатории моделирования патологии ГБУ Волгоградского медицинского научного центра. Внедрено 3 рационализаторских предложения, получены 4 патента.

Полнота опубликования результатов научных исследований

По теме диссертации опубликовано 49 печатных работ, из них 22 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 7 в журналах, входящих в базу данных Scopus, которые полностью отражают содержание работы, суть исследования и его практическое значение. Материалы диссертации доложены на Международных научно-практических конференциях. Работа апробирована на совместном заседании кафедр ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и лабораторий ГБУ ВМНЦ: терапевтической стоматологии, кафедры ортодонтии, хирургической стоматологии и ЧЛХ, ортопедической стоматологии с курсом стоматологии общей практики, пропедевтики стоматологических заболеваний, патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета, лаборатории морфологии, лаборатории моделирования патологии ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр».

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертационного исследования, точно отражает выводы и практические рекомендации выполненной работы.

Замечания и вопросы по диссертационной работе. Принципиальных замечаний к диссертации нет, однако, хотелось бы отметить чрезмерную объемность в описании лазерной доплеровской флоуметрии и обсуждения полученных результатов. В тексте имеются некоторые стилистические погрешности и неточности, которые не носят принципиальный характер, и не умоляют достоинств диссертационного исследования.

В процессе обсуждения работы хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор в определении показателей, полученных с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, в диссертационной работе?
2. Почему в дизайне иммунологического исследования отсутствует контрольная группа, которую могли бы составить лица в средней возрастной категории без проявлений красного плоского лишая в полости рта?

Однако данные замечания не носят принципиального характера и не снижают общую положительную оценку диссертационного исследования.

Заключение

Диссертация Македоновой Юлии Алексеевны на тему «Оптимизация патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология, выполненная в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ и ГБУ Волгоградском медицинском научном центре (научные консультанты: доцент, д.м.н. И.В.Фирсова, доцент, д.м.н. С. В. Поройский), является самостоятельным завершенным научно-квалификационным исследованием. Автореферат написан в соответствии с существующими требованиями, содержит все основные научные положения, выводы и практические рекомендации, вытекающие из диссертационной работы.

Диссертационное исследование «Оптимизация патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта» имеет теоретическую и практическую ценность по актуальности, новизне, методическому уровню выполнения и достоверности полученных результатов, соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а также шифру диссертационного совета, а Юлия Алексеевна Македонова достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – Стоматология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор *Иорданишвили*
Иорданишвили Андрей Константинович

« 03 » 07 2018 года

Иорданишвили Андрей Константинович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; 8 (812) 292-32-73; e-mail: post@www.vmeda.spb.ru; Адрес официального сайта в сети «Интернет»: www.vmeda.org

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ

ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

А. Пымбаленко
А. ПЫМБАЛЕНКО



11.09.2018

Председателю диссертационного
совета Д 208.008.03 на базе ФГБОУ
ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет»
Минздрава России
профессору А.Г. Бебуришвили

Глубокоуважаемый Андрей Георгиевич!

Подтверждаю своё согласие быть официальным оппонентом диссертационной работы Македоновой Юлии Алексеевны «Оптимизация патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.14. – стоматология.

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую обработку. О месте и дате защиты информирован.

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и
хирургической стоматологии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны РФ

А. Иорданишвили

Иорданишвили Андрей Константинович

«*31*» *сентя* 2018 г.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел.: 8 (812) 329-71-36
Кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии;
тел.: 8 (812) 495-72-03; 8 (812) 495-72-98; e-mail: post@www.vmeda.spb.ru

Подпись руки профессора кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии доктора медицинских наук профессора
Иорданишвили А. К. заверяю



ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

А. ЦЫБАЛЕНКО

07.06.2018г.

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ Иорданишвили Андрей Константинович назначен официальным оппонентом по докторской диссертации Македоновой Юлии Алексеевны на тему: «Оптимизация патогенетической терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология в диссертационный совет Д 208.008.03, действующий на базе ФГБВОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; тел. 8(8442)38-50-05; эл. почта: post@volgmed.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.volgmed.ru>).

Полное и сокращенное название организации	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Местонахождение	РФ, г. Санкт-Петербург
Почтовый адрес	194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6, литера Ж
Телефон	8 (812) 329-71-36
Адрес электронной почты	e-mail: vmeda-na@mil.ru
Адрес официального сайта в сети интернет	https:// www.vmeda.org /
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание официального оппонента, предоставившего отзыв	Иорданишвили Андрей Константинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ
Список основных публикаций официального оппонента, близких к теме рецензируемой диссертационной работы	1. Иорданишвили А.К. Медико-социальный и психосоматический статус геронтостоматологических больных/ А. К. Иорданишвили, А.С. Иванов, Н.И. Богдашева, В.В.Самсонов // Успехи геронтологии. - 2013. - Т. 26, № 4. - С. 714-716. 2. Иорданишвили А.К. Заболевания пародон-

та и слизистой оболочки полости рта у взрослых людей при хронической болезни почек / А. К. Иорданишвили, О.А. Бельских, М.И. Музыкин, В.Ф. Черныш, Д.С. Тишков // Пародонтология. - 2015. - Т. 20, № 4 (77). - С. 40 - 44.

3. Иорданишвили А.К. Стомалгии у взрослых людей: причины возникновения, маршрутизация пациентов, лечение./ А. К. Иорданишвили // Эндодонтия Today. - 2016. - № 1. - С. 21-24.

4. Иорданишвили А.К. Опыт применения современного отечественного остеорепаративного материала в хирургической стоматологии / А. К. Иорданишвили, М.И. Музыкин, Е.В. Шенгелия, Д.В. Поплавский // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. - 2016. - № 1. - С. 26 -31.

5. Иорданишвили А.К. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / С.Ю.Тытук, О.Л.Пихур, Д.С.Тишков, А. К. Иорданишвили// Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. - 2016. - № 3. - С. 49-55.

6. Иорданишвили А.К., Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей / А. К. Иорданишвили, В.В.Лобейко, М.Е Малышев // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. - № 1 (150). - С. 74-79.

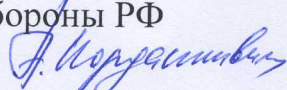
7. Иорданишвили А.К. Состояние местного иммунитета полости рта лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / А. К Иорданишвили, С.Ю. Тытук, М.Е.Малышев, А.В. Васильев, Ф.А. Карев // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 4 (153). - С. 131-135.

8. Иорданишвили А.К., Распространенность стомалгии и причины её возникновения у людей разного возраста / А. К. Иорданишвили, Д.А.Либих, Г.А.Рыжак // Успехи геронтологии. - 2015. Т. 28, № 3. - С. 567-570.
9. Иорданишвили А.К. Особенности функционирования слизистой оболочки полости рта и языка при хронических заболеваниях почек, кишечника и эндокринной патологии / А. К. Иорданишвили, О.А. Бельских, Д.С.Тишков, Ф.А.Карев, М.И.Музыкин, Д.А. Либих // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. - 2015. - № 4. - С. 30 - 36.
10. Иорданишвили А.К. Стомалгии у людей пожилого и старческого возраста: диагностика, классификация и оценка эффективности лечения/ А. К. Иорданишвили, Д.А.Либих, Г.А. Рыжак // Институт стоматологии. - 2013. - № 2 (59). - С. 50 - 53.
11. Иорданишвили А.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта, губ и языка у людей пожилого и старческого возраста / А. К. Иорданишвили, Е.В.Филиппова, Д.А. Либих // Пародонтология. - 2013. - Т. 18, № 2. - С. 69 -72.
12. Иорданишвили А.К. Инновационный подход к лечению некоторых заболеваний слизистой оболочки полости рта и языка / А. К. Иорданишвили, Е.В. Филиппова, Д.А. Либих // Экология и развитие общества. - 2013. - № 1. - С. 86.
13. Иорданишвили А.К. Иммунные показатели слюны у лиц разного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области / М.Е.Малышев, В.В.Лобейко, А. К. Иорданишвили // Успехи геронтологии. - 2015. - Т. 28, № 2. - С. 294 -298.
14. Иорданишвили А.К. Актуальные вопросы геронтостоматологии в России на современном

	этапе / В.В.Самсонов, А. К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатова, В.В. Лобейко, Г.А. Рыжак // Успехи геронтологии. – 2013. - Т. 26, № 3. - С. 540 -543.
--	---

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ подтверждает, что соискатель Македонова Юлия Алексеевна не является его сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе вышеупомянутой организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Официальный оппонент:

профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ
доктор медицинских наук, профессор  А.К. Иорданишвили

Сведения верны:

Заместитель начальника по учебной и научной работе
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор 

Б. Н. Котив

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел.: 8 (812) 329-71-36
Кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии;
тел.: 8 (812) 495-72-03; 8 (812) 495-72-98; e-mail: post@www.vmeda.spb.ru

07.06.2018г.