

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Дворника В. М. на дисертаційну роботу Черпака Михайла Олександровича «Порівняльна оцінка ефективності застосування кальцій-фосфатних аллопластичних матеріалів та біополімерного композиту полілактиду з гідроксиапатитом для остеопластики дефектів щелеп», представленій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 35.600.01 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (м. Львів)

Актуальність теми

Дисертаційна робота Черпака Михайла Олексійовича, яка представлена до офіційного захисту, присвячена актуальному у теперішній час питанню, а саме клінічним випадкам при яких спостерігається виражене зниження рівня альвеолярної кістки у пацієнтів, які втратили зуби. Перспективним напрямком сучасних досліджень є створення та вивчення впливу на репаративний остеогенез різноманітних аллопластичних біоматеріалів на основі гідроксиапатитів та високомолекулярних біополімерів. На сьогоднішній день проведено дослідження та застосування різноманітних пластин-імплантатів із нерезорбуючих полімерів (поліетилену, політетрафторетилену) та біорезорбуючого полімеру – полілактиду. В Україні матеріали на основі мінералнаповнених полілактидних біокомпозитів не виробляються та є недостатньо вивченими. У стоматологічній імплантології не вирішеним залишається складне завдання розробки синтетичних композитів із максимально наближеними до оптимальних біодеградаційними та остеointegraційними властивостями, питання порівняльної оцінки ефективності застосування їх з іншими відомими кальцій-фосфатними аллопластичними

матеріалами. Подібні дослідження ведуть до створення нових сучасних композитних остеопластичних біоматеріалів із необхідними механічними, інтеграційними показниками та регульованою швидкістю резорбції залежно від наявних клінічних умов. Тому вивчення фізико-хімічних властивостей, біологічної дії біополімерного остеопластичного композиту (БПК) та динаміки репаративних процесів в кісткових дефектах при застосуванні різних типів остеопластичних матеріалів є актуальним завданням сучасної стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана за планом наукових досліджень Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького та є фрагментом комплексних науково-дослідних тем кафедри ортопедичної стоматології: “Розробка та удосконалення клінічних та технологічних заходів комплексного лікування хворих з дефектами та деформаціями зубо-щелепної системи” (номер держреєстрації 0109U000017) і “Розпрацювання та удосконалення методів діагностики, клінічних методів та технологічних засобів комплексного лікування дефектів зубних рядів, деформацій і ушкоджень зубощелепної системи” (номер державної реєстрації 0114U000112), у яких здобувач є безпосереднім виконавцем фрагменту наукових досліджень запланованих тем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність

Дисертаційна робота Черпака М.О. є самостійним завершеним науковим дослідженням, виконаним на сучасному методологічному рівні. Обґрунтованість наукових положень, висновків і практичних рекомендацій обумовлена значною кількістю вивчених наукових джерел, критичною оцінкою їх змісту та інтерпретацією, правильною методологічною побудовою роботи.

Для досягнення вказаної мети були поставлені наступні завдання:

1. Вивчити поширеність видалення постійних зубів, у тому числі в осіб молодого віку, та визначити частоту застосування різних типів остеопластичних матеріалів при аугментації та пластиці постекстракційних дефектів щелеп.

2. Обґрунтувати оптимальний склад остеопластичного композиту на основі біорезорбуючого полімера ПЛ та кальцій-фосфатних синтетичних компонентів ГАП і β -ТКФ з метою отримання близького до оптимального аллопластичного матеріалу для заповнення об'єму кісткових дефектів і створення умов для дентальної імплантації та протезування.

3. Розробити технологію одержання, дослідити фізико-хімічні властивості та біологічну дію (індиферентність) оригінального біополімерного остеопластичного композиту.

4. Опрацювати моделі оперативного втручання на експериментальних тваринах з метою визначення osteointegraційних властивостей остеопластичних матеріалів, що досліджуються.

5. Дослідити в експерименті динаміку остеорегенераційних процесів у штучно створених кісткових дефектах при застосуванні: біокераміки «Кергап», остеопластичного матеріалу «Коллапан» та оригінального біополімерного остеопластичного композиту (БПК) – ПЛ з ГАП та β -ТКФ.

6. Провести детальний аналіз та комплексну порівняльну оцінку отриманих результатів на гістоморфологічному, морфометричному та рентгенологічному рівнях.

Використані методи дослідження сучасні, інформативні, адекватні поставленим завданням дисертаційної роботи. Вірогідність отриманих у дослідженні результатів переконливо доведена статистичною обробкою.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження.

Розроблено технологію одержання і здійснено обґрунтування кінцевого складу нового оригінального індиферентного біосумісного пористого мінерал-полімерного остеопластичного композиту у формі гранул на основі резорбуючого полілактиду, штучного порошку гідроксиапатиту та бета-трикальційфосфату (β -ТКФ), який відрізняється від існуючих синтетичних остеопластичних матеріалів специфічною мінерал-полімерною структурою, властивостями компонентів запропонованого складу та контрольованістю часових показників процесу його резорбції, що дозволяє покращити умови для відновлення втраченого об'єму кісткової тканини у дефекті, скоротити терміни остеорегенерації, оптимізувати процеси диференціювання та дозрівання структур новоутвореної кістки із відновленням її повноцінної морфологічної структури.

Наукова новизна підтверджена патентом України на корисну модель «Остеопластичний композит» №103595 від 25.12.2015.

Уперше проведено фізико-хімічне дослідження запропонованого матеріалу з аналізом ІЧ-спектральних характеристик, а також здійснено порівняльне дослідження, вивчення та оцінку динаміки остеорегенераційних процесів у дефектах кісткової тканини при застосуванні для їх пластики: аллопластичних кальцій-фосфатних матеріалів та БПК з полілактидом (оригінального складу і способу виготовлення) в експерименті.

Дослідженням біологічної дії БПК доведено відсутність токсичних ефектів, цитотоксичної, подразнювальної та сенсibiliзуючої дії, що є підставою вважати його біологічно індиферентним.

Ґрунтуючись на дослідженні особливостей формування кісткового регенерату та побудови органотипової кісткової структури за умов виповнення штучно створених дірчастих дефектів нижньої щелепи та склепіння черепа піддослідних тварин запропонованим біополімерним остеопластичним

композитом уперше наведено повне експериментальне обґрунтування і нове вирішення наукового та практичного завдання з ефективного заміщення втраченого об'єму кісткової тканини, з метою профілактики атрофії альвеолярних відростків щелеп.

Практичне значення отриманих результатів.

Позитивні результати дослідження БПК дозволяють стверджувати, що підсумки до клінічно-експериментального вивчення даного остеопластичного матеріалу для заміщення кісткових дефектів альвеолярних відростків щелеп створюють об'єктивне підґрунтя для його подальшого ретельного клінічного вивчення з метою розширення арсеналу наявних аллопластичних матеріалів. Запропонований матеріал у перспективі може використовуватись для пластики постекстракційних дефектів, а також при різних методиках аугментації альвеолярних відростків щелеп.

Розроблено тимчасовий технологічний регламент на виробництво «Остеопластичного композиту».

Результати досліджень, що увійшли в основу дисертаційної роботи впроваджено у практичну діяльність відділу медичних полімерів Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка Національної академії наук України, відділу фармацевтичних розробок ПАТ «Хімфармзавод» Червона Зірка, стоматологічного відділення Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, у навчальний процес кафедри ортопедичної стоматології з імплантологією Української медичної стоматологічної академії, кафедри ортопедичної стоматології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедри стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету, кафедри «Технології

біологічно активних сполук, фармації та біотехнології» Національного університету «Львівська політехніка».

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих автором роботах

Основні положення та результати наукових досліджень викладено і обговорено на засіданнях кафедри ортопедичної стоматології та Вченої ради стоматологічного факультету Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького та на 14 науково-практичних конференціях різного рівня.

За темою дисертації опубліковано 24 наукові праці, із них 7 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті у іноземних виданнях, 14 у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення

Назва дисертаційної роботи відповідає змісту та побудована за традиційною схемою. Робота Черпака М.О. «Порівняльна оцінка ефективності застосування кальцій-фосфатних аллопластичних матеріалів та біополімерного композиту полілактиду з гідроксиапатитом для остеопластики дефектів щелеп» оформлена згідно вимог МОН України. Вона складається з анотації, змісту, вступу, огляду літератури, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація містить 21 таблицю та 52 рисунка. Дисертацію викладено на 231 сторінці друкованого тексту українською мовою. Список використаних джерел містить 220 найменувань і займає 26 сторінок. Додатки розміщені на 20 сторінках. Стил ь викладання

матеріалів дисертаційного дослідження, висновків і рекомендацій чіткий, логічний, послідовний, що забезпечує легкість і доступність їх сприйняття.

У **вступі** дисертант на основі вивчення та аналізу доступних джерел літератури останніх років у повній мірі обґрунтовує питання актуальності дисертаційної роботи, її мету та завдання, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначені об'єкт, предмет, а також методи дослідження, визначені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробація результатів дисертації, зазначені публікації, структура та обсяг дисертації. Усі підрозділи вступу сформульовані чітко та ґрунтовно. Зауважень до розділу немає.

Розділ 1 «Морфологічні та функціональні зміни зубо-щелепного комплексу при втраті постійних зубів та кісткова пластика, як один із методів їх профілактики (Огляд літератури)», носить аналітичний характер та складається із 4 підрозділів. У розділі проаналізовано дані літератури стосовно поширеності дефектів зубних рядів, та їх вплив на атрофії альвеолярних відростків щелеп. Проведений детальний аналіз властивостей біополімерних остеопластичних матеріалів.

Розділ займає 21 сторінку тексту та не перебільшує 20% від обсягу усієї роботи, що відповідає вимогам до оглядової частини дисертації. Розділ написано послідовно з детальним аналізом в достатньому обсязі літературних джерел і наукових публікацій останніх років.

Розділ завершує висновок, в якому зазначено, що прогресуюча атрофія альвеолярних відростків щелеп суттєво погіршує умови для ортопедичної реабілітації.

Зауваження відсутні.

Розділ 2 «Об’єкти та методи дослідження» викладений на 15 сторінках, має 5 підрозділів, ілюстрований 2 рисунками. У цьому розділі наведений аналіз поширеності і причини видалення зубів у пацієнтів міста Львів та Львівської області. Також, досліджено частоту клінічного використання остеопластичних матеріалів зарубіжного та вітчизняного використання.

В підрозділі 2.2 представлено характеристики та методики дослідження фізико-хімічних властивостей та біологічної дії матеріалу для постекстракційної пластики дефектів та аугментації альвеолярних відростків щелеп на основі біополімерного композиту полілактиду з кальцій-фосфатним компонентом. Підрозділ 2.3 присвячений вивченню остеоінтегральних властивостей остеопластичних матеріалів у експерименті. В наступному підрозділі описані методи клінічного спостереження за піддослідними тваринами, макроскопічні, рентгенологічні, морфологічні та гістологічні дослідження репаративних процесів в місцях імплантації остеопластичних біоматеріалів.

Загалом розділ справляє приємне враження, зауважень до розділу немає.

Розділ 3 «Частота видалення постійних зубів у дорослих осіб молодого віку та поширеність застосування матеріалів для пластики альвеолярного відростка, як методу його атрофії» представлений на 13 сторінках. Розділ не має підрозділів та ілюстрований 1 рисунком та 5 таблицями. У розділі представлений аналіз частоти видалення постійних зубів у міського та сільського населення Львівської області протягом 2016-2018 рр. Визначені причини видалення постійних зубів у пацієнтів до 17 років та проаналізовано частоту виявлень дефектів зубних рядів у осіб 9-17 років.

Також дисертантом розроблено спеціальну форму анкети і проведено анкетне дослідження низки стоматологічних установ щодо остеопластичних матеріалів, які використовуються лікарями під час кісткової пластики.

Встановлено, що переважно застосовувалися зарубіжні остеопластичні матеріали.

Розділ завершується клініко-статистичним обґрунтуванням у потребі розробки та покращенні вже існуючих матеріалів вітчизняного походження для остеопластики постекстракційних дефектів щелеп.

Зауваження:

- у розділі не вказано кількість приватних та державних клінік, що були анкетовані дисертантом.
- на нашу думку вік групи дослідження може бути дещо розширений.

Розділ 4 «Створення, дослідження фізико-хімічних властивостей та індиферентності біополімерного остеопластичного композиту на основі фосфатів кальцію та полілактидів» викладений на 40 сторінках, ілюстрований 13 рисунками, 12 таблицями та складається з 2 підрозділів.

В підрозділі 4.1 обґрунтовано склад та розроблено технологію одержання біополімерного остеопластичного композиту (БПК) на основі резорбуючого полілактиду (ПЛ), штучного порошку гідроксиапатиту (ГАП) з β -трикальційфосфатом (β -ТКФ).

У підрозділі 4.2 автор проводить фізико-хімічне дослідження запропонованого матеріалу з аналізом ІЧ-спектральних характеристик. Встановлено, що метод мікрокапсулювання, дозволяє регулювати швидкість резобції біополімерного остеопластичного композиту. Визначено, що оптимальна товщина полілактидної оболонки БПК з середнім розміром часток 310-320 мкм знаходиться в межах від 8 до 10 мкм. Покриття кальцій-фосфатних гранул полімерною оболонкою полілактиду різної товщини регулює час вивільнення іонів кальцію з БПК у порівнянні із чистим кальцій-фосфатним матеріалом.

Також проведено порівняльне вивчення цитотоксичності кальцій-фосфатного матеріалу «Кергап» та біосумісного мінерал-полімерного остеопластичного композиту їх дію на інтенсивність окисних процесів і виживання культури клітин за використанням тест-об'єкту. Встановлено відсутність токсичних ефектів, цитотоксичної дії, подразнювальних та сенсibiliзуючих впливів біополімерного остеопластичного композиту. Доведена його біологічна індиферентність.

Розділ завершується розширеним підсумком, в якому визначені основні отримані результати, та переліком друкованих праць за участю дисертанта, в яких висвітлено результати наукових досліджень представлених у цьому розділі.

Розділ представлений на високому рівні. Зауваження:

- дані на початку розділу носять оглядовий характер, доцільно внести ці матеріали до огляду літератури;
- у розділі дуже багато літературних цитувань, які бажано було б вилучити з власних досліджень.

Розділ 5 «Результати вивчення динаміки клініко-рентгенологічних і гісто-морфологічних змін дефектів кістки в умовах імплантації остеопластичних матеріалів – «Коллапан-Л», біокераміки «Кергап» («Біомін-ГТ») і біополімерного композиту» викладений на 50 сторінках достатньо переконливо, послідовно та обґрунтовано. Розділ побудований за традиційною схемою, в якому лаконічно висвітлені результати дослідження, отримані при виконанні дисертації згідно до поставлених завдань.

Проведені автором дослідження на основі порівняльного експериментального дослідження, вивчення та оцінки динаміки остеорегенераційних процесів у дефектах кісткової тканини при застосуванні для їх пластики: аллопластичних кальцій-фосфатних матеріалів та БПК,

встановлено, що результати проведених клініко-рентгенологічного, макроскопічного та мікроскопічного досліджень повністю корелюють між собою

Отримані дисертантом дані доводять, що використання матеріалу «Коллапан» та біополімерного композиту у жодному випадку процес утворення структур кісткової тканини в регенераті не проходив через хрящову стадію, що позитивно впливало на тривалість остеорегенерації. Скорочувалися терміни формування молодшої остеоїдної тканини та пришвидшувався процес її перебудови у більш зрілу кістку з структурами пластинчастого типу. Це доводить, що терміни формування кісткової тканини при застосуванні біополімерного композиту практично у двічі швидшими, ніж у випадках застосування біокераміки «Кергап» та значно більше вираженими в порівнянні з контролем.

Об'єм проведених досліджень дозволяє стверджувати, що спираючись на їх детальний аналіз можна провести ефективну оцінку динаміки процесів репаративного остеогенезу за різних умов імплантації.

Загалом розділ справляє приємне враження, хоча до незначного зауваження можна було б віднести:

- фото рентгенограм нижніх щелеп кролів та фото мікропрепаратів не мають детальних підписів на самих рисунках.

Розділ «Аналіз та отриманих обговорення результатів дослідження» викладений на 7 сторінках достатньо переконливо, послідовно та обґрунтовано. Розділ побудований за традиційною схемою, в якому лаконічно висвітлені результати дослідження, отримані при виконанні дисертації згідно до поставлених завдань, а також підведені підсумки роботи з усіх питань, які вивчалися. Проведено оцінку і аналіз отриманих експериментальних результатів

дослідження біополімерного остеопластичного композиту на основі фосфатів кальцію та поліпептидів, що запропонований автором.

Основні наукові положення відображені у 7 висновках, які логічно впливають з результатів дослідження та повною мірою відповідають сформульованим завданням і мають теоретичне та практичне значення.

Зміст та обсяг автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Незважаючи на виявлені незначні недоліки, принципових зауважень щодо оформлення, подання матеріалу в дисертації та суті викладених результатів немає.

В порядку дискусії виникло декілька запитань:

1. Які перспективи використання БПК матеріалу, не тільки у перед-протезній профілактиці атрофії альвеолярних відростків, але також у пародонтології?
2. Чим можете пояснити використання у експериментальній частині роботи різних анатомічних ділянок для формування кісткових дефектів, а саме кута щелепи та склепіння черепа у тварин?
3. Який максимально доцільний термін перебування матеріалу у кістковому ложі пластики до моменту його повної резорбції на Вашу думку?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Черпака Михайла Олександровича «Порівняльна оцінка ефективності застосування кальцій-фосфатних аллопластичних матеріалів та біополімерного композиту полілактиду з гідроксиапатитом для остеопластики дефектів щелеп», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія, є актуальним, завершеним та самостійним дослідженням, яке присвячене вирішенню актуального науково-практичного завдання ортопедичної

стоматології - підвищенню якості заміщення кісткових дефектів щелеп, шляхом розробки оригінального індиферентного біосумісного мінерал-полімерного остеопластичного композиту з полілактидом, гідроксиапатитом і бета-трикальційфосфатом та його експериментального вивчення.

Дисертаційна робота за своєю актуальністю, науковою новизною, результатами дослідження, теоретичним та практично значущістю цілком відповідає пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 і №1159 від 30.12.2015), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:

професор кафедри ортопедичної
стоматології з імплантологією

Української медичної

стоматологічної академії,

доктор медичних наук, професор



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
М. **Головний відділу кадрів**
З. Г. Бойко

В.М. Дворник