

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Глазунова Олега Анатолійовича на дисертаційну роботу Пиндус Тетяни Олексіївни за темою «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування та профілактики ускладнень захворювань тканин пародонту при метаболічному синдромі», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України».

Актуальність теми.

Метаболічний синдром (МС) в останні роки привертає все більшу увагу лікарів, що пов'язано з його широким розповсюдженням в популяції дорослого населення і зростанням його з віком. Ця патологія впливає на серцево-судинні захворювання, гіпертонічні хвороби, ішемічну хворобу серця та лежить в основі порушень вуглеводного обміну, атеросклерозу, артеріальної гіпертонії. При метаболічних порушеннях підвищене поширення мають запально-деструктивні захворювання пародонтального комплексу. При цьому в основі МС лежать, в першу чергу, порушення вуглеводного, жирового обміну та в ендотелії судин. Запально-дистрофічні зміни в пародонті знаходяться в прямій залежності від таких факторів, як вік хворих, ступінь тяжкості захворювань, проведена терапія. На даний час існує велика кількість інформації, часто суперечливої, щодо можливих проявів МС, але до теперішнього часу відсутня загальноприйнята доведена концепція його патогенезу.

Виходячи з цього, розробку патогенетично обґрунтованої концепції лікування хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) на фоні МС можна вважати актуальною та своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до планів НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-

лицевої хірургії НАМН України»: «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро-та мікроелементами» (Шифр НДР: НАМН 089.13 № ДР 0113U000532) та «Удосконалити профілактику та лікування стоматологічних захворювань у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту та ендокринною патологією» (Шифр АМН 079.10, №ДР 0110U000271).

Наукова новизна одержаних результатів.

Автором показано, що у пацієнтів із ХГП на тлі МС в порівнянні з середніми показниками по Україні мають місце істотні відмінності тяжкості та структури уражень порожнини рота та зроблено висновок про необхідність вивчення механізмів каскаду порушень в тканинах пародонту.

Запропоновано комплекс генетичних маркерів (PPARGC1A, FTO, PAI-1), порушення яких у пацієнтів досягали 90%, для оцінки прогнозу порушень жирового, вуглеводного обміну та ендотелію судин, що дозволяє підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів при лікуванні ХГП на фоні МС (гетерозиготи і мутації цих генів становили відповідно 89,3%, 68% і 96,3%).

Показано, що вміст у тканинах ясен пацієнтів з ХГП та МС метильованої ДНК генів IFN γ та TLR2 менший, ніж без патології МС, що свідчить про посилення генетично детермінованого хронічного запального процесу і зниження протизапальних можливостей організму, а вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-8 і IL-12 в ротовій рідині суттєво збільшується при зростанні ступеню тяжкості ХГП, що дозволяє автору запропонувати їх як маркери прогнозу появи хронічного пародонтиту та його прогресування при МС.

В роботі вперше у пацієнтів з ХГП і МС показана можливість керувати за допомогою лікувально-профілактичних заходів експресією прозапальних цитокінів IFN γ і IL-6 і вмістом метильованої ДНК, тобто їх функціональним станом.

Показано, що у пацієнтів з ХГП та МС в ротовій рідині значно погіршені в

порівнянні з нормою біохімічні показники (вміст тригліцеридів, холестерину, глюкози, активність уреаз, лізоциму, еластази, ступеня дисбіозу), що автор пропонує враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів.

В роботі експериментально на різних моделях МС показана досить висока ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу та його складових, які ефективно знижували у щурів вісцеральне ожиріння, каріозні ураження, активність в кісткових тканинах кислої фосфатази, в сироватці крові вміст тригліцеридів, холестерину, глюкози, сечової кислоти, малонового діальдегіду, активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, уреаз. При цьому підвищувався в кісткових тканинах вміст фосфору, загального оксипроліну, глюкозаміногліканів, активність каталази, лужної фосфатази, глутатіон-пероксидази, в сироватці крові вміст ліпопротеїдів високої щільності, а в яснах – вміст загального оксипроліну, гіалуронової кислоти, активність каталази і глутатіон-пероксидази, лізоциму, знижувались морфологічні патологічні зміни в тканинах пародонту, в мікроциркуляторному руслі, в кістковій тканині тварин.

Застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу для пацієнтів з ХГП та МС дозволило в основній групі спостережень суттєво знизити індекс РМА%, кровоточивості, пробу Шиллера-Писарєва, індекси гігієни Silness-Loe і Stallard, біохімічні показники ротової рідини, покращити функціональний стан мікрокапілярного русла в тканинах пародонту, бар'єрний захист слизової ясен, а також збільшити вміст метильованої ДНК IFN γ та IL-6, покращити показники жирового обміну в організмі, зменшити показники галітозу в порожнині рота.

Автором доведено, що при ХГП і МС найбільшої негативної зміни зазнає саме архітектоніка кісткових тканин (BUA), а не їх мінералізація, і що під дією ЛПК саме цей показник зазнає найбільших позитивних змін.

Практичне значення одержаних результатів.

Запропонована патогенетично обґрунтована схема лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з метаболічним синдромом дозволяє

істотно підвищити ефективність лікування захворювань пародонту та профілактики ускладнень при цьому.

Досліджені генетичні, епігенетичні, біохімічні та біофізичні показники тканин пародонту, крові, ротової рідини та кісткового метаболізму можуть бути використані в якості чутливих інформативних біомаркерів для діагностики та підвищення ефективності лікування патологічних уражень тканин пародонту при метаболічному синдромі.

Результати дослідження включені в навчальний процес стоматологічних факультетів вищих навчальних медичних закладів м. Львова, м. Одеси, м. Дніпра, м. Ужгорода та впроваджені в клінічну практику поліклінік та медичних центрів м. Львова, м. Одеси, м. Дніпра та м. Ужгорода.

Апробація результатів дисертації та їх публікація.

За матеріалами дисертації опубліковано 28 наукових робіт, з них 20 статей (10 статей – у наукових фахових виданнях України, 10 статей – у наукових виданнях інших країн), 8 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 264 сторінках друкованого тексту, містить 43 таблиці, 14 рисунків і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (380 джерел, із них 235 – латиницею).

Оцінка змісту дисертації.

У вступі автор відображає актуальність теми, зв'язок роботи з програмами та планами НДР, мету і завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну та практичну значимість одержаних результатів, особистий внесок автора у виконанні дослідження, апробацію результатів дослідження та публікації. Розділ написаний чітко, переконливо.

Розділ 1 «Огляд літератури» (34 стор.). У вступі автор дає характеристику поширеності патології «метаболічний синдром» та його зв'язок із різними патологічними змінами в організмі.

В підрозділі 1.1 наведені результати популяційних досліджень, проведених в різних регіонах світу. Показано, що в індустріальних країнах серед населення старше 30 років поширеність метаболічного синдрому становить, за даними різних авторів, 10-20% та зростає з віком до 40-50%. При цьому мають місце стійкі патологічні зміни вуглеводного, ліпідного обміну, стану епітелію судин в поєднанні з артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентність периферичних тканин, що у свою чергу веде до гіперінсулінемії як основі розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та інших компонентів МС. Гіперінсулінемія провокує дисфункцію ендотелію, проліферацію судинних гладком'язових клітин, розвиток ожиріння, що призводить до активації інших компонентів МС. Показано, що одними з чинників, які впливають на розвиток МС, є генетичні чинники. Органи і тканини порожнини рота, зокрема пародонт, також залучаються до патологічного процесу. Відмічено, що по мірі накопичення знань відбувається розширення поняття «МС».

В підрозділах 1.2. «Взаємозалежність метаболічного синдрому і змін в тканинах пародонта» та 1.3. «Хронічні ураження пародонту у пацієнтів на фоні метаболічного синдрому» приведені відомості про підвищення ймовірності розвитку і ступінь тяжкості захворювань тканин пародонтиту при наявності МС та окремих його компонентів (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, порушення імунного статусу, мікроциркуляторного русла та ін.). Визначається, що при цьому зростає патогенна мікрофлора в порожнині рота та руйнування тканин пародонта та зубів, порушення мікроциркуляції в пародонті, а також метаболізму білків, жирів, вуглеводів в клітинах пародонту, що перешкоджає його репарації. Крім того до групи хронічних ускладнень при цьому включають патологічну зміну кісткової тканини, її мікроархітектоніки, зменшення кісткової маси. Альвеолярний відросток щелепи входить до складу комплексу тканин

пародонту і при патології кісткової тканини має вагоме значення в розвитку патології пародонту. Приведені дані свідчать також про вплив пародонтиту на організм в цілому і стан здоров'я пацієнта, зокрема викликає альтерацію ендотелію судин, гіперліпідемію і ліпідну інфільтрацію судинної стінки.

В підрозділі 1.4. підкреслено, що профілактичні або лікувальні заходи при метаболічному синдромі повинні бути спрямовані на всю сукупність факторів, що визначають сумарний ризик розвитку і прогресування клінічних проявів. Показано, що надмірне накопичення жирової тканини є одним з основних патогенетичних чинників формування синдрому інсулінорезистентності і що провідне місце в комплексному лікуванні хворих повинні займати заходи, спрямовані на зменшення маси абдомінально-вісцерального жиру. Пропонується раціональне харчування із обмеженням споживання жиру, швидко засвоюваних вуглеводів, алкоголю, збільшення фізичної активності, а також застосування комплексу немедикаментозних і медикаментозних заходів, здатних впливати на інсулінорезистентність і фактори її розвитку.

У висновках до розділу автором відмічається необхідність проведення молекулярно-генетичних, епігенетичних, експериментальних та клініко-лабораторних досліджень для розробки власної патогенетично обґрунтованої концепції стоматологічного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит на фоні метаболічного синдрому.

Зауваження до розділу 1.

Підрозділи 1.2 та 1.3 стосуються одного і того ж питання – зв'язку такої патології як метаболічний синдром та його складових із захворюваннями тканин пародонту. Доцільно було б об'єднати ці два підрозділи в один.

Розділ 2 (13 стор.) «Матеріали та методи дослідження». Поставлені в роботі завдання обумовили необхідність вибору адекватних методів дослідження.

В розділі приведено дизайн клінічних та експериментальних досліджень. Було обстежено 98 пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом та метаболічним синдромом м. Львова, що були на обліку в ендокринологічному

диспансері та диспансері радіологічного захисту населення, і 28 чоловік без патології МС, у яких оцінювали поширеність та інтенсивність основних стоматологічних захворювань, твердих тканин зубів, тканини пародонту і рівень гігієни порожнини рота, денситометрично – стан кісткового метаболізму, спектроколориметрично – проникність ясен та функціональний стан їх мікрокапілярного русла, електроімпедансометрично – показники жирового обміну в організмі, біохімічно – показники ротової рідини, проводилася молекулярно-генетична та епігенетична оцінка порушень в генах.

Для поглиблених досліджень з них було відібрано 53 пацієнта (28 осіб – основна група, 25 осіб – група порівняння) із ХГП та МС із порушеннями, в основному, жирового обміну і стану ендотелію судин. Пацієнти основної групи додатково до базової терапії отримували 2 рази на рік запропонований лікувально-профілактичний комплекс, ефективність якого оцінювалась у вихідному стані, після лікування, через 6 місяців, 1 рік та 2 роки за допомогою клінічних та клініко-лабораторних досліджень (клінічні, біохімічні, епігенетичні, спектроколориметричні, денситометричні та біоімпедансні).

В експерименті на щурах було проведено на різних етапах дослідження впливу моделювання метаболічного синдрому (різні моделі) на стан тканин ротової порожнини щурів, сироватки крові, печінки і кісткових тканин альвеолярного відростка. В морфологічних дослідженнях оцінювалися структурні зміни в пульпі зубів, кістковій тканині альвеолярних відростків, тканинах пародонту і його мікрокапілярному руслі.

Зауваження до розділу 2.

В дизайні відмічено, що клінічні та клініко-лабораторні дослідження проводились на різних етапах, включаючи 2 роки спостереження. Але в роботі результати спостереження за 2 роки приведені лише для клінічних досліджень, а інші результати обмежені одним роком.

Розділ 3 (28 стор.) «Клінічні та клініко-лабораторні показники стоматологічного статусу пацієнтів із метаболічним синдромом та пародонтитом»

присвячено дослідженню поширеності та структури твердих тканин зубів, тканин пародонту, рівня гігієни порожнини рота, біохімічних, біофізичних та молекулярно-генетичних показників в порожнині рота та організму в цілому при поєднанні ХГП різного ступеню тяжкості ураження та МС.

Пацієнти були розділені на групи за ступенем тяжкості ураження тканин пародонта. Проведено зіставлення показників в різних групах, а також з групою пацієнтів без патології МС і з середніми показниками по Україні для того ж віку. Показано, що клінічний стан тканин порожнини рота пацієнтів з метаболічним синдромом погіршувався із прогресуванням захворювань пародонту і тривалістю захворювання, а також був гіршим ніж в середньому по Україні.

Результати дослідження в ротовій рідині пацієнтів з ХГП та МС її біохімічних показників дозволили автору зробити висновок про необхідність розробки і додаткового проведення відповідної коригуючої профілактики.

На основі проведення молекулярно-генетичних досліджень на клітинах букального епітелію пацієнтів з ХГП та МС автором запропоновано для діагностики використовувати порушення в генах, пов'язаних із жировим обміном – PPARGC1A і FTO та в якості маркера запалення – порушення в генах PAI-1, в яких спостерігалось практично 100% порушень. При цьому вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-8 та IL-12 в слині у пацієнтів з ХГП II-III ступеня значно перевищувало цей показник у пацієнтів з ХГП початкового-I ступеня, що дозволило автору запропонувати їх як маркери прогнозу розвитку хронічного пародонтиту та його прогресування у пацієнтів з соматичною патологією МС.

Одним з епігенетичних механізмів регуляції функції генів є метилювання промотора або першого екзону, яке призводить до вимикання гена і зниження або втрати його експресії. Оцінка вмісту метильованої ДНК генів IFN γ та TLR2, пов'язаних з запальною відповіддю на розвиток інфекції в тканинах ясен і крові, у пацієнтів з МС у порівнянні з пацієнтами без соматичної патології свідчить про додаткове зниження вмісту метильованої ДНК при МС, тобто зниження захисних можливостей організму.

Зауваження до розділу 3.

Розділ дуже складний для розуміння звичайним стоматологом (в першу чергу, молекулярно-генетичні та епігенетичні дослідження). Можливо, варто було б якось спростити цей матеріал та адаптувати його для широкого кола наукових співробітників та лікарів-стоматологів.

В розділі 4 (26 стор.) «Експериментальна оцінка стану тканин пародонта, крові і печінки щурів при моделюванні метаболічного синдрому» приведені результати впливу різних моделей МС на біохімічні та морфологічні показники тканин ротової порожнини щурів, сироватки крові, печінки і кісткових тканин альвеолярного відростка. Показано, що моделювання МС призводить у тварин до збільшення маси тіла, окружності середньої частини тулуба, вісцерального ожиріння, гіперглікемії, збільшення загального холестерину, гіперурикемії на фоні холестерину в ліпопротеїдах високої щільності, збільшення резорбції кістки, числа каріозних уражень, глибини уражень зубів карієсом, зниження в слизовій оболонці та кісткових тканинах вмісту глікозаміногліканів, порушення стану мінерального обміну кісткової тканини, зниження функціонування ферментів фізіологічної антиоксидантної системи.

Вивчення впливу на тканини пародонту тварин вітамінно-мінерального комплексу в умовах моделювання МС та хронічної недостатності в раціоні харчування тварин біоантиоксидантів дозволило автору уточнити склад необхідного розробленого лікувально-профілактичного комплексу, вплив якого на біохімічні показники тканин пародонта, сироватки крові та печінки щурів було проведено на посиленій моделі МС. Отримані позитивні результати дозволили автору запропонувати розроблений профілактичний комплекс для пацієнтів з ХГП на фоні МС.

Зауваження до розділу 4.

Експеримент на тваринах дуже цікавий та великий, а відповідний розділ дуже насичений інформацією, яку слід було б децю скоротити та згрупувати.

В розділі 5 (14 стор.) «Морфологічна оцінка результатів експериментальних досліджень на щурах при моделюванні метаболічного синдрому» приведені результати дослідження морфофункціональних особливостей тканин пародонту та мікроциркуляції в них при моделюванні МС, а також результати позитивного впливу запропонованого лікувально-профілактичного комплексу при цьому.

Зауважень до розділу немає.

Розділ 6 (25 стор.) «Клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності комплексного лікування і профілактики ускладнень захворювань тканин пародонта при метаболічному синдромі». В розділі приведено позитивні результати оцінки за 2 роки спостереження основних показників пародонтального статусу, стану твердих тканин зубів і рівня гігієни порожнини рота в процесі лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з ХГП та МС. Показано суттєве при цьому покращення у пацієнтів біохімічних характеристик ротової рідини (вміст тригліцеридів, холестерину, глюкози, активність ряду ферментів, ступеню дисбіозу).

Проведене дослідження вмісту метильованої ДНК прозапальних цитокінів IFN- γ і IL-6 в тканинах пародонту пацієнтів з ХГП та МС показало, що в результаті застосування лікувально-профілактичного комплексу мало місце гіперметилування їх промоторів, зниження їх експресії у вогнищі запалення, що сприяє зменшенню запальних реакцій в тканинах пародонта і може впливати на регулювання метаболізму та енергетичного балансу клітин.

Електроімпедансметрична оцінка показників жирового обміну у пацієнтів з ХГП та МС свідчить також про позитивний вплив лікувально-профілактичного комплексу на індекс маси тіла, жирову масу тіла, індекс жирової маси, відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру, підвищені значення яких ускладнює профілактику і лікування патології тканин пародонту.

Проведені автором денситометричні дослідження показали, що у пацієнтів з ХГП та МС порушення в процесах кісткового метаболізму призводять, в першу чергу, до порушення архітектоніки кістки, її структури, що і визначає зниження

якості кісткової тканини. При цьому поєднана патологія ХГП та МС майже не впливає на зниження ступеню мінералізації кісткової тканини. Тому проведена лікувально-профілактична терапія в цьому випадку мала позитивний вплив, в першу чергу, на покращення архітекτονіки кісткової тканини.

Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу дозволило у пацієнтів з ХГП та МС покращити стан мікрокапілярного русла і бар'єрного захисту тканин ясен та знизити показники орального галітозу.

Зауваження до розділу 6.

В розділі багато дуже цікавих, складних та нових для стоматології досліджень у пацієнтів з ХГП та МС, пов'язаних із патологією пародонту. Результати спостереження за 2 роки в роботі приведені тільки для клінічних показників. Цікаво було б побачити результати таких нових клініко-лабораторних досліджень у віддаленому часі (побажання).

Матеріал розділу 7 (25 стор.) «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» традиційно співпадає в основному зі змістом автореферату. Розділ носить аналітичний характер

Висновки дисертації відповідають завданням дослідження та базуються на отриманому фактичному матеріалі.

Автореферат повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Зауваження, які висловлені під час рецензування дисертаційної роботи не є принциповими, а у порядку дискусії прошу дисертанта відповісти на наступні питання:

1. На основі чого був поставлений діагноз «метаболічний синдром»?
2. Чому при проведенні експериментальних досліджень Ви застосовували різні моделі метаболічного синдрому?
3. Які результати проведення лікувально-профілактичних заходів ви вважаєте найбільш показовими?

4. Навіщо у Ваших хворих на ХГП та МС Ви вимірювали показники галітозу?

5. Чому результати дисертаційної роботи були представлені на міжнародних наукових конференціях лише у 2018 році?

Заклучення

Дисертаційна робота Пиндус Тетяни Олексіївни за темою «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування та профілактики ускладнень захворювань тканин пародонту при метаболічному синдромі» є завершеною науковою працею, в якій автором вперше отримані та описані нові результати, що дозволяють краще зрозуміти патогенез поєднаної патології ХГП та МС і запропонувати ефективні лікувально-профілактичні заходи.

Основні наукові положення і висновки, що містяться в дисертації, являються аргументованими, методи дослідження є інформативними та проведені на високому рівні.

Всебічний аналіз дисертації, автореферату та надрукованих публікацій дозволяє зробити висновок, що робота виконана на високому науковому рівні, а отримані нові результати обґрунтовані.

Дисертаційна робота Пиндус Т.О. відповідає вимогам п. 10 «Положення про присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент

Завідувач кафедру стоматології ФПО

ДЗ «Дніпропетровська медична

Академія МОЗ України»,

д.мед.н., професор

О.А. Глазунов

*Листом з.мед.н., професора О.А. Глазунова
завірено*

*Заст. ректора ФПО ДЗ «ДМА ДМУ»
професор Т.П. Чурманова*



Служба