

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедрою ортодонції Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика професора Дрогомирецької М.С. на дисертаційну роботу Дєньга А.Е. на тему «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом (клініко-експериментальне дослідження)», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 при ДУ “Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України”

1. Актуальність теми дослідження.

Зубощелепна система людини, яка являє собою основний елемент лицьового черепа і виконує цілий ряд життєво важливих функцій, займає за складністю формування та особливостей будови одне з перших місць в організмі людини. В останнє десятиліття питання зубощелепних аномалій (ЗЩА) постійних зубів набуло особливого значення у зв'язку із впливом на організм все більшої кількості несприятливих факторів, включаючи зовнішнє середовище. Встановлено, що важливими факторами ускладнень при ортодонтичному лікуванні є ендогенні та екзогенні чинники: екологічні умови, гігієна порожнини рота, стан мікробіоценозу порожнини рота, біохімічний склад ротової рідини, дія матеріалів ортодонтичної техніки, спадковість.

Особливий вплив на результати ортодонтичного лікування мають системні соматичні захворювання пацієнтів, і серед них у дорослих пацієнтів, одне з перших місць в останні роки займає така патологія як метаболічний синдром, пов'язана в першу чергу з порушеннями жирового, вуглеводного обміну та стану ендотелію судин, що суттєво впливають на кістковий метаболізм. Тому

патогенетичне обґрунтування заходів супроводу лікування ЗЩА у такому випадку є актуальною стоматологічною задачею.

2. Ступінь обґрунтованості висновків, їх достовірність і новизна.

Дисертаційна робота Деньги А.Е. виконана в рамках наступних тем НДР Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» в різні роки, в яких дисертант був виконавцем окремих фрагментів:

1. «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на фоні зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементами» (ДР № 0113U000532);

2. «Дослідити порушення процесів мінералізації та колагеноутворення в порожнині рота при стоматологічній патології та удосконалити методи ранньої діагностики та корекції цих порушень» (ДР № 0116U004300);

3. «Корекція патогенетичних механізмів порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму в організмі та тканинах ротової порожнини у пацієнтів в залежності від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний обмін» (ДР № 0118U006965).

Метою роботи було експериментальне та клініко-лабораторне патогенетичне обґрунтування концепції комплексного лікування зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом (МС) та хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП), для досягнення якої були сформульовані відповідні завдання епідеміологічного, експериментального, клінічного та клініко-лабораторного характеру.

При виконанні дисертаційної роботи автором були використані сучасні багатопланові методи досліджень: епідеміологічні, експериментальні і морфологічні на щурах, генетичні, епігенетичні, біохімічні, біофізичні та клінічні, що характеризували кістковий метаболізм пацієнтів з МС та ХГП і

результати комплексного лікування ЗЩА. Отримані данні оброблялись методами математичної статистики.

Наукова новизна дисертаційної роботи Деньга А.Е. полягає в тому, що вперше на основі багатопланових експериментальних та клініко-лабораторних досліджень була обґрунтована концепція супроводу лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом, проведена комплексна оцінка стоматологічного статусу пацієнтів віком 20-60 років із зубо-щелепними аномаліями на фоні метаболічного синдрому, яка показала істотні відмінності у них тяжкості та структури уражень порожнини рота. Вперше розроблена експериментальна поєднана модель ортодонтичного переміщення зубів і метаболічного синдрому у щурів та показана негативна дія моделювання метаболічного синдрому та переміщення зубів на показники сироватки крові, тканин пародонту, кісткових тканин тварин та позитивна дія застосування розроблених лікувально-профілактичних заходів, включаючи фізіотерапевтичні процедури. В клініці на клітинах букального епітелію вперше була проведена оцінка порушень генетичних маркерів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів з зубо-щелепними аномаліями, метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом, яка показала наявність гетерозигот та мутацій в гені, що кодує білок 96,4 %, в гені фактору росту судин - 96,5 %, а в генах здатності утворення кістки, остеогенезу та метаболізму мінералів відповідно 50 %, 32% і 75%. Дослідження ротової рідині пацієнтів з ЗЩА, МС та ХГП вперше показали негативний вплив хронічного генералізованого пародонтиту на гени, що моделюють кістковий метаболізм (RANK, IL1 β , IL2, TNF α , MMP9, GPNMB, TGFB1, INF γ та OPG). При цьому в тканинах ясен мало місце збільшення рівня метилювання промотору гену RANKL, а також вмісту метильованої ДНК гена LEP при поєднанні хронічного генералізованого пародонтиту з метаболічним

синдромом. Біохімічна оцінка показників ротової рідини пацієнтів в процесі ортодонтичного лікування вперше показала, що в основній групі завдяки лікувально-профілактичним заходам мало місце зниження рівня триглицеридів, холестерину, глюкози, ступеня дисбіозу, активності уреаз, еластази і підвищення активності лізоциму. Крім того лікувально-профілактичний комплекс дозволив знизити у пацієнтів основної групи бар'єрну проникність слизової ясен, збільшити кровоток в мікрокапілярному руслі тканин пародонту та зменшити спазмування капілярів під дією жувального навантаження. В основній групі пацієнтів завдяки ЛПК знизились такі показники, як індекс маси тіла, жирова маса тіла, індекс жирової маси тіла і рівень вісцерального жиру. За 2 роки спостережень карієпрофілактична ефективність в них становила 21,5 %, покращилися пародонтальні індекси та індекси гігієни порожнини рота. В групі порівняння подібних змін не відмічалось. В основній групі у пацієнтів після активного етапу ортодонтичного лікування частота першого ступеня деформацій збільшилась на 1,92 %, а через рік ретенції – на 3,85 %, в той час як в групі порівняння цей показник збільшився відповідно на 3,12 % та 12,50 %. Частота другого ступеня деформацій в основній групі після активного лікування зменшилась в 4,33 рази, а в групі порівняння – в 2,42 рази, а через рік складала 17,3 % та 37,5 % відповідно.

Практичне значення роботи. Показано, що розроблена патогенетично обґрунтована схема супроводу ортодонтичного лікування дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом дозволяє істотно підвищити ефективність лікування ЗЩА та знизити рівень ускладнень в порожнині рота при цьому. Результати проведених експериментальних, морфофункціональних досліджень на тваринах, генетичних, біохімічних, біофізичних та клінічних досліджень в клініці показали, що вони можуть бути використані в якості інформативних біомаркерів для діагностики та підвищення ефективності лікування ЗЩА, а також для прогнозу ускладнень на період після

закінчення активного етапу ортодонтичного лікування у пацієнтів з поєднаною патологією метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику ряду стоматологічних закладів України.

3. Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення дисертації.

Дисертація оформлена згідно останніх вимог МОН України (Наказ № 40 від 12.01.17 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»).

Дисертаційна робота Деньга А.Е. виконана на сучасному рівні, побудована згідно плану, складається із анотацій, списку публікацій здобувача за темою дисертації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури та додатку (320 сторінок, 47 рисунків, 67 таблиць, 406 джерел).

У “Вступі” сформульовані актуальність вибраного напрямку дослідження, зв’язок його з науковими програмами, планами, темами, сформульовані мета і завдання дослідження, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, відмічено особистий внесок здобувача, приведені дані про апробацію результатів дисертації, її обсяг, структуру та публікації.

В розділі 1 «*Метаболічний синдром і патологічні порушення в організмі (огляд літератури)*» представлено сучасні дані про вплив метаболічних порушень на стоматологічний статус і кістковий метаболізм пацієнтів, вплив генетичних факторів на кістковий метаболізм і процеси в порожнині рота при ортодонтичному переміщенні зубів, а також наведені існуючі дані про профілактику ускладнень при лікуванні стоматологічної патології у пацієнтів з

ендокринними порушеннями. Зроблено висновок про необхідність додаткового проведення експериментальних та клініко-лабораторних досліджень для оптимізації комплексного лікування ЗЩА у пацієнтів з метаболічними порушеннями.

Зауваження до розділу. Деякі речення надмірно громіздки, слід було скоротити.

Розділ 2 роботи присвячений викладанню матеріалів та методів дослідження, дизайну клінічних та експериментальних досліджень.

Було проведено обстеження 92-х пацієнтів з МС віком 20-60 років. При клінічному обстеженні заповнювали медичну карту стоматологічного пацієнта та оцінювали інтенсивність карієсу зубів, стан гігієни порожнини рота та стан тканин пародонта. Клінічно діагностували аномалії положення окремих зубів, аномалії форми зубних рядів і прикусу за класифікаціями Енгля та Калвеліса. Оцінка функціонального стану кісткової тканини була проведена з використанням денситометра Sonost 2000. Поширеність ЗЩА у осіб з МС порівнювали з результатами раніше проведених епідеміологічних обстежень пацієнтів віком 20-60 років в містах України – Одеса, Кривий Ріг, смт Машівка, смт Арциз.

Для поглиблених досліджень було відібрано 56 пацієнтів з ЗЩА та з МС і ХГП віком 25-50 років (31 осіб – основна група, 25 осіб – група порівняння).

У пацієнтів з ХГП на фоні МС, спрямованих на ортодонтичне лікування ЗЩА, було проведено вивчення поліморфізму генів, пов'язаних з кістковим метаболізмом (28 осіб).

У пацієнтів основної групи і групи порівняння в процесі комплексного ортодонтичного лікування в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік, 1,5 роки і 2 роки оцінювали стоматологічний статус, біохімічні показники ротової рідини,

спектроколориметрично ступінь запалення тканин пародонту і функціональний стан мікрокапілярного русла, а за допомогою біоімпедансних вимірювань – індекс маси тіла, жирова маса тіла, індекс жирової маси тіла і рівень вісцерального жиру в організмі пацієнтів.

Ступінь тяжкості деформації зубних рядів у пацієнтів основної групи і групи порівняння оцінювали до фіксації брекетів, після періоду активного лікування і через 1 рік ретенційного періоду.

Ортодонтичне лікування пацієнтів основної групи супроводжувалося використанням розробленого лікувально-профілактичного комплексу, а також спеціальних фізіотерапевтичних процедур (ФП№1 і ФП№2) (табл.2.1). Перед початком ортодонтичного лікування і кожні три місяці в обох групах проводилась санація порожнини рота пацієнтів і професійна гігієна.

Для обґрунтування лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів з МС та ХГП було проведено три серії експериментів на щурах. На першому етапі експерименту на фоні моделювання МС була проведена оцінка впливу на тканини пародонту і кров щурів мінерально-вітамінних комплексів. Тривалість експерименту першого етапу склала 70 днів. Об'єктами біохімічних досліджень були сироватка крові, надосадова рідина гомогенатів печінки, кістки альвеолярного відростка (50 мг/мл), СОПР (25 мг/мл).

На другому етапі експерименту (49 днів) оцінювалися біохімічні показники сироватки крові, тканин пародонта і кісткових тканин щурів при моделюванні метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів.

На третьому етапі експерименту також оцінювалися біохімічні показники сироватки крові щурів, тканин пародонта і кісткових тканин при моделюванні метаболічного синдрому, ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення

лікувально-профілактичних заходів, що включали, крім терапевтичного ЛПК, фізіопроцедури ФП №1 і ФП №2.

Крім того, була проведена морфофункціональна оцінка стану тканин пародонта щурів, в першу чергу кісткових тканин, при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів на фоні проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів.

В розділі наведені клінічні, експериментальні, морфологічні, біохімічні, молекулярно-генетичні та епігенетичні, біофізичні та статистичні методи дослідження.

Зауваження до розділу. На наш погляд, висновки до розділу 2 зайві.

В розділі 3 «Стоматологічний статус та зубощелепні аномалії у дорослих пацієнтів із метаболічним синдромом» наведені дані про дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом у порівнянні з середніми показниками по Україні. Показано, що метаболічний синдром негативно впливає на стан порожнини рота і поширеність ЗЩА у дорослих України.

Зауважень до розділу немає.

В розділі 4 «Експериментальна оцінка стану пародонта, сироватки крові і печінки щурів при моделюванні метаболічного синдрому» приведені результати експериментальних досліджень на щурах впливу моделювання метаболічного синдрому, ортодонтичного втручання на фоні розроблених лікувально-профілактичних заходів. Показано, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс ефективно попереджав метаболічні порушення в кістковій тканині

щурів, викликані МС і фіксацією ортодонтичних пружин, та забезпечував зберігання на високому рівні показників неспецифічного захисту, стимулював на початку експерименту резорбцію кісткової тканини та стимулював процеси мінералізації кісткової тканини щелеп щурів наприкінці експерименту.

Зауваження до розділу. Розділ 4 перевантажено таблицями. Частина матеріалів можна було б відобразити графічно.

В розділі 5 «Морфологічна оцінка стану тканин ротової порожнини щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів (ОПЗ), метаболічного синдрому та застосуванні лікувально-профілактичних заходів» показано, що при моделюванні МС і ортодонтичного переміщення зубів на фоні застосування лікувально-профілактичних заходів спостерігалось зменшення гіпоксичних і запальних змін в них, спричинених моделюванням МС і ОПЗ.

Зауваження до розділу. На нашу думку, розділ краще було б скоротити.

В розділі 6 «Оцінка стану генів, пов'язаних із остеогенезом, при ортодонтичному лікуванні пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом» на підставі проведених досліджень зроблено висновок, що при плануванні лікування ЗЦА і розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування у пацієнтів з МС, в першу чергу необхідно враховувати для прогнозування ускладнень і виникнення та прогресування захворювань тканин пародонта стан маркерів остеогенезу CollA1 і VDR, ендотеліального фактора VEGF, фактора антиоксидантного захисту PON, маркерів метаболізму ліпопротеїнів АРОЕ,

проліферації остеобластів TGF і маркера реакції кісткових тканин на навантаження NOS. Дослідження в ротовій рідині вмісту генів, що моделюють кістковий метаболізм, показало, що у пацієнтів з зубощелепними аномаліями при зростанні інтенсивності ХГП спостерігалось достовірне зростання вмісту гена RANK на 30%, що свідчить про посилення резорбційної функції RANK і зменшення при цьому вмісту генів GPNMB і TGFB1 в 2,2 рази і 3,4 рази відповідно, що необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних комплексів супроводу ортодонтичного лікування при цьому.

Зауважень до розділу немає.

В розділі 7 «Клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності комплексного ортодонтичного лікування пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом» приведені результати застосування розробленого патогенетично обґрунтованого ЛПК у пацієнтів з МС та ХГП в процесі ортодонтичного лікування ЗЩА. В основній групі зменшились приріст карієсу зубів, пародонтальні та гігієнічні індекси, в ротовій рідині покращились біохімічні показники, нормалізувався функціональний стан мікрокапілярного русла ясен, знизилась ступень запальних процесів в них та показники жирової маси, спостерігалися більш стабільні результати ортодонтичного лікування в ретенційному періоді в порівнянні з результатами лікування пацієнтів групи порівняння.

Зауваження до розділу. Варто було б посилити акцент на клінічних аспектах ортодонтичного лікування.

В розділі 8 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» приведено аналіз отриманих результатів експериментальних, клінічних та клініко-лабораторних досліджень.

Зауваження до розділу. Варто було б порівняти отримані результати з результатами інших авторів.

Висновки викладені детально, відображають суть отриманих результатів роботи та відповідають поставленим цілям та завданням.

Список використаних джерел є достатньо повним.

В додатку подано список публікацій здобувача.

Наведені у відгуку зауваження суттєво не впливають на загальне позитивне враження від дисертаційної роботи.

У плані дискусії прошу відповісти на деякі запитання:

ЗАПИТАННЯ

1. Як впливав запропонований Вами лікувально-профілактичний комплекс на загальносоматичний статус пацієнтів?
2. З якою метою Ви використовували апарати «Медасс» і «OMRON»?
3. Чому ви змінили дозування та строки використання препарату «Капіляропротект» в порівнянні з інструкцією?
4. Які строки спостереження ортодонтичного лікування були максимальними?

Висновок.

Дисертаційна робота ДЕНЬГА Анастасії Едуардівни на тему «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом (клініко-експериментальне дослідження)» є завершеним науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової проблеми ортодонтичного лікування зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом.

За своєю актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків і практичному значенню дисертація повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015) стосовно дисертацій на здобуття ступеня доктора медичних наук, а її автор Деньга А.Е. заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:

**Завідувач кафедру ортодонції
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.І.Шупика,
доктор медичних наук, професор**



М.С. Дрогомирецька