

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри ортодонції Української медичної стоматологічної академії Смаглюк Л.В. на дисертаційну роботу Деньга А.Е. на тему: «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом (клініко-експериментальне дослідження)» представлену 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»

Актуальність теми дослідження. Контингент дорослих пацієнтів, які звертаються за ортодонтичною допомогою зростає з кожним роком. У більшості випадків дорослі пацієнти звертаються за допомогою з метою комплексного лікування захворювань пародонту і його ускладнень. Як відомо, у віці 20-50 років зубощелепна система перебуває в активній стадії функціонування і саме у цей час починають проявлятися як запальні так і деструктивні зміни тканин пародонту, а несвоєчасне лікування призводить до втрати певної кількості зубів. Після 40 років поступово знижується функціональна активність організму в цілому і зубо-щелепної системи зокрема. Фізіологічні процеси інволюції впливають як на тверді тканини зубів так і на тканини які їх оточують, особливо це проявляється на зміні мінеральної щільності кістки. У жінок, особливо у період гормональних зрушень, найчастіше зміни рівня мінералізації кістки призводять до остеопорозу, тоді як у чоловіків – до остеосклерозу. Проведені гістологічні дослідження підтверджують, що вікові зміни в альвеолярному відростку щелеп подібні до тих змін, що відбуваються в інших кістках скелета.

В зв'язку з вище викладеним, під час ортодонтичного лікування дорослих необхідно особливу увагу звертати на супутні соматичні захворювання які суттєво впливають на процеси ремоделювання кісткових

тканин. Одним з найскладніших соматичних захворювань є така патологія як метаболічний синдром (МС). За останні десятиліття в економічно розвинених країнах надмірна вага і ожиріння, що сприяють виникненню МС, стали однією з основних проблем. Ця патологія, включаючи цукровий діабет, пов'язана з порушеннями жирового, вуглеводного обміну речовин та стану ендотелію судин, порушуючи остеобластичну активність клітин може суттєво впливати на процес ортодонтичного лікування.

При хронічному генералізованому пародонтиті (ХГП) відбуваються зміни в процесах кісткового метаболізму, порушується структура пародонтальної зв'язки та альвеолярної кістки пацієнта, що також ускладнює ортодонтичне лікування. В той же час в науковій літературі досить мало повідомлень, які присвячені вивченню особливостей лікування пацієнтів із зубощелепними аномаліями (ЗЩА) на фоні метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту.

Саме тому, пошук і розробка автором схем комплексного ортодонтичного лікування дорослих пацієнтів з такою соматичною патологією є актуальною проблемою стоматології. Актуальність вибраного напрямку дослідження не викликає сумнівів.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Автор визначила основну мету роботи - експериментальне та клініко-лабораторне патогенетичне обґрунтування концепції комплексного лікування зубо-щелепних аномалій у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом.

Для досягнення поставленої мети у дисертаційній роботі визначені відповідні завдання:

1. Провести епідеміологічне вивчення стану твердих тканин зубів, тканин пародонту, гігієни порожнини рота, кісткових тканин і ЗЩА у дорослих пацієнтів з метаболічним синдромом.
2. Розробити в експерименті на щурах модель ортодонтичного

переміщення зубів і метаболічного синдрому та схему профілактики ускладнень при цьому.

3. Провести біохімічну оцінку показників крові, тканин пародонта і кісткових тканин щурів при моделюванні МС.

4. Оцінити в експерименті вплив мікроелементів (вітамінно-мінеральні комплекси) на стан тканин пародонта, показники крові та кісткових тканин альвеолярного відростка щурів при моделюванні метаболічного синдрому.

5. Оцінити в експерименті на щурах ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу, включаючи фізіотерапевтичні процедури, супроводу ортодонтичного лікування при моделюванні МС.

6. Провести морфологічні дослідження на щурах порушень кісткового метаболізму і впливу на них лікувально-профілактичного комплексу при моделюванні метаболічного синдрому та ортодонтичного лікування.

7. Оцінити порушення в генетичних маркерах, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів, направлених на ортодонтичне лікування, на фоні метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту.

8. Провести оцінку експресії генів остеогенезу, вмісту прозапальних цитокінів та метилювання промоторів генів, що беруть участь в кістковому метаболізмі, в ротовій рідині у пацієнтів з зубо-щелепними аномаліями при метаболічному синдромі та хронічному пародонтиті.

9. Вивчити біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування.

10. Провести оцінку біофізичних показників стану тканин пародонта, їх мірокапілярного русла, жирової маси тіла пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування.

11. Оцінити стоматологічний статус пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом в процесі комплексного ортодонтичного лікування.

12. Оцінити в клініці результати комплексного лікування зубощелепних аномалій у пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом.

Автором використані сучасні, багатопланові методи дослідження: епідеміологічні, експериментальні на щурах, генетичні, епігенетичні, біохімічні, біофізичні та клінічні, що характеризували кістковий метаболізм пацієнтів з МС та ХГП і результати комплексного лікування пацієнтів із ЗЩА.

Вибір і кількість об'єктів дослідження, статистична обробка результатів переконливо свідчать про достовірність отриманих основних наукових положень, висновків і рекомендацій, зроблених у дисертації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану 3-х НДР Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» в різні роки: «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на фоні зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро- та мікроелементозами» (ДР № 0113U000532); «Дослідити порушення процесів мінералізації та колагеноутворення в порожнині рота при стоматологічній патології та удосконалити методи ранньої діагностики та корекції цих порушень» (ДР № 0116U004300); «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).

Автор є безпосереднім виконавцем окремих фрагментів вказаних науково-дослідних робіт.

Наукова новизна досліджень, отриманих результатів, висновків.

На основі багатопланових експериментальних та клініко-лабораторних досліджень в роботі обґрунтована концепція супроводу лікування дорослих пацієнтів із зубо-щелепними аномаліями 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 показала істотні відмінності в них тяжкості та структури стоматологічної патології в порівнянні із такими середніми показниками по Україні. В експерименті на щурах була показана негативна дія переміщення зубів на фоні змодельованого метаболічного синдрому, що негативно впливало на більшість біохімічних показників сироватки крові тварин, тканин пародонту, кісткових тканин. В той же час, доведена позитивна дія такого ж переміщення зубів на фоні метаболічного синдрому при застосуванні розроблених автором лікувально-профілактичних заходів, а саме застосування фізіотерапевтичних процедур для підсилення резорбції кісткової тканини на початку ортодонтичного лікування та оптимізації метаболічних процесів остеогенезу наприкінці лікування. Ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортодонтичного лікування при моделюванні МС і ХГП підтвердила і морфофункціональна оцінка порушень в тканинах порожнини рота у щурів.

Оцінка стану генетичних маркерів, пов'язаних з кістковим метаболізмом у пацієнтів з зубо-щелепними аномаліями, метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом, показала суттєві порушення в генах, що кодують білок, контролюють фактор росту судин, здатність утворення кістки, засвоєння мінералів. Дослідження в ротовій рідині таких пацієнтів генів, що приймають участь у кістковому метаболізмі, також показали, що хронічний генералізований пародонтит додатково негативно впливав на їх вміст. Завдяки лікувально-профілактичним заходам біохімічні показники ротової рідини пацієнтів з ЗЩА, МС та ХГП основної групи значно покращились відносно початкового стану та показників групи

порівняння. Крім того у пацієнтів основної групи в процесі ортодонтичного лікування мало місце зниження бар'єрної проникності слизової ясен, покращення кровотоку в мікрокапілярному руслі тканин пародонту та зменшення спазму в капілярах під дією жувального навантаження, зниження індексу маси тіла, жирової маса тіла, індексу жирової маси тіла та рівня вісцерального жиру. Вперше показано, що в основній групі пацієнтів з зубощелепними аномаліями, метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом, що отримували запропонований автором ЛПК, в процесі ортодонтичного лікування за 2 роки спостереження карієпрофілактична ефективність становила 21,5 %. За цей час індекс РМА в основній групі зменшився на 11,1 %, а в групі порівняння збільшився на 5,2 %, індекс кровоточивості відповідно зменшився на 0,17 та збільшився на 0,32 в групі порівняння. Індокси гігієни Silness-Loe та Stallard зменшилися в основній групі на 0,6 та 0,94 відповідно, а в групі порівняння – збільшилися на 0,11 та 0,75 відповідно.

Практичне значення результатів дослідження.

Розроблена схема комплексного ортодонтичного лікування дорослих пацієнтів із ЗЩА, метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом дозволяє істотно підвищити ефективність лікування та знизити рівень ускладнень в порожнині рота.

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 ретенції у пацієнтів з поєднаною патологією метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Основні наукові та прикладні результати дисертаційної роботи

опубліковано у 34 наукових роботах, з них 26 статей (16 статей – у наукових фахових виданнях України, 10 статей – у наукових виданнях інших країн), 8 тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

Основні положення і результати дисертаційної роботи представлені на міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини» (Дніпро, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: історія розвитку, сучасний стан та перспективи досліджень» (Львів, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень» (Одеса, 2019) міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (Дніпро, 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика ХХІ століття» (Київ, 2020), міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (Дніпро, 2020).

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення стоматології дитячого віку та ортодонції ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (м. Одеса), стоматологічної клініки ОНМедУ, стоматологічного відділення №2 багатопрофільного медичного центру ОНМедУ, Приватного підприємства «Ортодонт» (м. Полтава), кафедри дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія», стоматологічної поліклініки № 1 м. Львів, стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Д.Галицького.

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 викладена державною мовою на 320 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 47 рисунками, 67 таблицями і складається з вступу, аналітичного огляду літератури, опису об'єктів і методів дослідження, 5-х розділів власних досліджень, розділу аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (405 джерел з них 195 – кирилицею, 210 латиницею).

У **вступі** сформульована актуальність проблеми, що вивчається, коло невирішених питань, поставлено мету та задачі дослідження, висвітлено наукову новизну, практичне значення роботи, вказано на особистий внесок автора.

Зауваження. Наукова новизна перевантажена цифрами.

Огляд літератури складається з трьох підрозділів, які логічно пов'язані між собою. Автор використала сучасну літературу, яка висвітлює стан проблеми, щодо обраного дослідження. В висновках запропоновано необхідність проведення експериментальних і клініко-лабораторних досліджень і розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів на фоні МС та ХГП.

Зауваження до розділу. В тексті зустрічаються поодинокі орфографічні і стилістичні неточності і граматичні описки.

Розділ 2 – «Об'єкти та методи дослідження». Складається з трьох підрозділів. У першому підрозділі приведено обґрунтування мети дослідження. Другий підрозділ включає характеристику об'єктів дослідження, схеми комплексного ортодонтичного лікування пацієнтів з МС і ХГП. У третьому підрозділі надана характеристика методів дослідження, що використані у роботі.

Зауваження до розділу. В розділі бажано було б більш детально описати техніку ортодонтичного лікування.

У третьому розділі, який складається з трьох підрозділів автором наведені дані епідеміологічних досліджень стану твердих тканин зубів, тканин пародонту, рівня гігієни, кісткового метаболізму та частоти зубощелепних аномалій у пацієнтів із метаболічним синдромом. Показано, що у пацієнтів з МС з віком суттєво погіршуються індекси гігієни - Silness-Loe і Stallard, збільшувалась кровоточивість і наявність зубного каменю, погіршуються денситометричні показники кісткового метаболізму, а також, що частота різних ЗЩА в них значно перевищує аналогічні середні показники по Україні, що на погляд автора необхідно враховувати при ортодонтичному лікуванні таких пацієнтів.

Зауваження до розділу. Немає.

У четвертому розділі, який являє собою експериментальне обґрунтування на тваринах лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування пацієнтів із метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом і складається з чотирьох підрозділів. Наведені експериментальні результати впливу на стан тканин ротової порожнини щурів вітамінно-мінеральних комплексів при моделюванні МС, моделюванні ортодонтичного переміщення зубів в поєднанні з МС та вплив при цьому фізіотерапевтичних процедур на біохімічні показники кісткових тканин, сироватку крові та ясен щурів.

Зауважень до розділу немає.

У п'ятому розділі «Морфологічна оцінка стану тканин ротової порожнини щурів при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів, метаболічного синдрому та застосуванні лікувально-профілактичних заходів», який складається з п'яти підрозділів наведені результати морфологічної оцінки стану тканин пародонту щурів, включаючи кісткові тканини, при моделюванні ортодонтичного переміщення зубів, метаболічного синдрому та хронічного генералізованого пародонтиту. Зроблено висновок, що моделювання МС та ортодонтичного лікування

стимулює метаболічні, гіпоксичні і запальні негативні зміни в тканинах ротової порожнини щурів і, що застосування розробленого ЛПК, включаючи фізіопроцедури, нівелює їх.

Зауважень до розділу немає.

В шостому розділі «Оцінка стану генів, пов'язаних із остеогенезом, при ортодонтичному лікуванні пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом», складається із чотирьох підрозділів у яких наведені дані по генетичним маркерам пов'язаним з кістковим метаболізмом та запальним процесом в тканинах пародонту. Автором зроблено висновок, що такі дані необхідно враховувати для прогнозування ускладнень захворювань тканин пародонту і порушень кісткового метаболізму при ортодонтичному лікуванні таких пацієнтів, а також при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу лікування ЗЩА в даному випадку.

Зауважень до розділу немає.

Сьомий розділ «Клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності комплексного ортодонтичного лікування пацієнтів з метаболічним синдромом та хронічним генералізованим пародонтитом», що складається з чотирьох підрозділів, в яких наведені дані щодо стоматологічного статусу, біохімічних показників ротової рідини, біофізичних показників тканин пародонта і жирової маси тіла, а також оцінка ступеня тяжкості деформації зубних рядів в процесі комплексного ортодонтичного лікування у пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом. Наведені приклади результатів ортодонтичного лікування пацієнтів з МС на фоні ХГП групи порівняння та основної групи (ортопантомограми, телерентгенограми, фотографії).

Зауваження до розділу. Немає

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» автором проведена оцінка отриманих результатів виконаної дисертаційної роботи з виділенням основних положень дослідження і проведеного комплексного

ортодонтичного лікування пацієнтів з метаболічним синдромом і хронічним генералізованим пародонтитом.

Основні наукові положення роботи і результати відображені у висновках, які відповідають меті і завданням роботи.

Автореферат та опубліковані роботи відображають основний зміст дисертації.

Зауважень до оформлення і подання матеріалів немає.

У процесі рецензування дисертаційної роботи в плані дискусії виникли запитання до дисертанта:

1. З якою метою було використано 3 серії експерименту? Чому в них були щури різного віку?

2. Чим Ви можете пояснити, що серед пацієнтів з МС домінували такі протилежні ортодонтичні аномалії, як трими/діастеми та скупченість зубів?

3. На чому базується висновок, що при МС найбільш негативні зміни в кісткових тканинах пов'язані з їх структурою, а не ступенем їх мінералізації?

4. Чим Ви можете пояснити важливість проведення генетичних досліджень для практичного лікаря?

При розгляді дисертаційної роботи Денюга А.Е. на здобуття ступеня доктора медичних наук не було виявлено порушень академічної доброчесності.

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.



Завідувач кафедри ортодонтії

Української медичної стоматологічної академії,

д.мед.н., професор,

Заслужений лікар України

Л.В. Смаглюк

Підпис засвідчую:

Секретар Вченої ради

Української медичної стоматологічної академії,

доцент, кандидат медичних наук



В.Л. Філатова