

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента, завідуючої кафедрою дитячої стоматології ТзОВ «Львівський медичний інститут» Пиндус Т.О. на дисертаційну роботу Рожко П. Д. на тему «Патогенетичне обґрунтування профілактики ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом при ортопедичному лікуванні на дентальних імплантатах (клініко-експериментальне дослідження)», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22-стоматологія у спеціалізовану раду Д.41.563.01 при ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

Актуальність теми дослідження.

Збереження стоматологічного здоров'я населення України є основним завданням сучасної медицини. Дефекти зубних рядів у дорослих пацієнтів відносяться до групи основних стоматологічних захворювань і характеризуються досить високою поширеністю. Епідеміологічні дослідження в різних містах і регіонах України показують, що потреба населення в ортопедичному лікуванні не має тенденції до зменшення.

Зростання тенденції до ортопедичного лікування, особливо дорослого населення, може бути обумовлено різними причинами: погіршенням стану здоров'я, відсутністю в останні роки налагодженої системи стоматологічної профілактики, зростанням хронічних соматичних захворювань, в тому числі значним поширенням цукрового діабету (ЦД), основними проявами якого є порушення обміну речовин, трофіки, остеопороз і остеоліз, вторинний імунodefіцит і аутоагресія.

Варто припустити, що найкращі результати ортопедичного лікування у дорослих з ЦД будуть отримані при комплексному лікуванні.

Дискусійними залишаються питання визначення чітких показань і оцінки ефективності того чи іншого методу лікування при метаболічних порушеннях. Різні думки є з питань ортопедичного лікування дорослих з

такою соматичною патологією як ЦД обумовлені в значній мірі недостатністю знань про клініко-функціональні, морфологічні і генетичні порушення у хворих на ЦД.

Таким чином, наявність у дорослих пацієнтів, які потребують ортопедичного лікування, високої поширеності цукрового діабету, стало підґрунтям для проведення даних досліджень та обумовило актуальність їх проведення.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Дисертаційна робота Рожко П.Д. є самостійним фрагментом тем НДР Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» в різні роки:

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

2. «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).

Дисертант був виконавцем окремих фрагментів двох НДР.

Автором поставлена *мета* – експериментально та клініко-лабораторно обґрунтувати комплексне ортопедичне лікування дорослих пацієнтів із цукровим діабетом.

Для реалізації зазначеної мети були визначені 10 завдань, для їх рішення були використані наступні методи дослідження:

- експериментальні методи дослідження на білих щурах використовували для вивчення механізмів дії розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортопедичного лікування на сполученій моделі ЦД та установки дентальних імплантатів;

- клінічні дослідження проведено з метою оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу;
- клініко-лабораторні дослідження проведені для кількісної оцінки безпосередніх та віддалених результатів дії запропонованих лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування дорослих пацієнтів з ЦД.

Всі результати досліджень оброблялися статистично для оцінки похибок та їх достовірності.

Наукова новизна полягає у тому, що дисертантом вперше на основі багатопланових експериментальних та клініко-лабораторних досліджень обґрунтована концепція супроводу ортопедичного лікування дорослих пацієнтів з ЦД.

За результатами проведеної комплексної оцінки стоматологічного статусу пацієнтів віком 30-55 років із такою патологією як ЦД автором виявлено істотні відмінності у них тяжкості та структури уражень порожнини рота та зроблено висновок про необхідність вивчення в експерименті та клініці механізмів каскаду порушень при цьому для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів супроводу ортодонтичного лікування.

Для проведення репрезентативних експериментальних досліджень автором вперше розроблена експериментальна поєднана модель ортопедичного лікування за допомогою дентальних імплантатів і цукрового діабету у щурів.

В експерименті на щурах вперше показана негативна дія моделювання ЦД та установки дентальних імплантатів на показники сироватки крові тварин, біохімічні показники тканин пародонту і кісткових тканин.

За результатами проведеної біохімічної та морфофункціональної оцінки порушень в тканинах порожнини рота у щурів при моделюванні ЦД та установки дентальних імплантатів автором показано високу ефективність

розробленого лікувально-профілактичного комплексу супроводу ортопедичного лікування.

Дисертантом вперше проведена оцінка порушень генетичних маркерів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів з ЦД, результати якої необхідно враховувати при ортопедичному лікуванні хворих з даною патологією.

Для прогнозування перебігу запальних процесів і розробки лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування дисертантом досліджено вміст прозапальних цитокінів в ротовій рідині у пацієнтів з ЦД, що має значення для прогнозування перебігу запальних процесів і розробки лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування.

На підставі проведених клінічних, біохімічних, біофізичних досліджень автором встановлена висока ефективність застосування розробленого ЛПК у пацієнтів з ЦД, про що свідчить покращення стану гігієни порожнини рота, тканин пародонту та його мікроциркуляторного русла. Автором показано, що розроблений ЛПК також призводить до нормалізації біохімічних показників сироватки крові хворих, зниження індексу маси тіла пацієнтів, жирової маси тіла, індексу жирової маси та рівня вісцерального жиру.

При цьому, в основній групі пацієнтів з ЦД застосування лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити щодо групи порівняння більш ніж в 3 рази відсоток ускладнень легкої і середньої тяжкості і збільшити більш ніж в 2 рази відсоток пацієнтів без ускладнень при ортопедичному лікуванні.

Практичне значення роботи полягає у розробці патогенетично обґрунтованої схеми супроводу ортопедичного лікування дорослих пацієнтів з ЦД, що дозволяє істотно підвищити ефективність такого лікування за допомогою дентальних імплантатів та знизити рівень ускладнень при цьому.

За результатами проведених експериментальних, морфофункціональних досліджень на тваринах, генетичних, біохімічних, біофізичних та клінічних досліджень автором зроблено висновок, що отримані дані можуть бути використані в якості інформативних біомаркерів

для підвищення ефективності ортопедичного лікування дефектів зубних рядів, а також для прогнозу ускладнень на період після лікування у пацієнтів з ЦД.

За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукові роботи, з них 20 статей (10 статей – у наукових фахових виданнях України, 10 статей – у наукових виданнях інших країн), 4 тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату.

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

Дисертаційна робота Рожко П.Д. виконана на сучасному рівні, її структура відповідає традиційному плану, складається із анотацій, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури (380 джерел, із них 208 написано латиницею) та додатку. Дисертація викладена на 343 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 31 рисунками, містить 49 таблиць.

Таким чином, запланований Рожко П.Д. обсяг наукових завдань повністю виконано у відповідності до мети і вичерпно реалізовано. Автореферат відповідає змісту дисертації і оформлений згідно вимог МОН України.

В *анотаціях* державною та англійською мовами, які викладені на 20 сторінках, представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення роботи. Наприкінці анотацій наведено список публікацій здобувача за темою дисертації.

У «*Вступі*» сформульовані актуальність вибраного напрямку досліджень, мета і завдання, наведено відомості про наукову новизну,

практичну значимість, особистий внесок здобувача, апробацію та публікації. Розділ написаний чітко, послідовно, відповідно до рекомендацій ВАК.

Зауважень до розділу не виникло.

Огляд літератури під назвою «Цукровий діабет і патологічні порушення в організмі при ортопедичному лікуванні» складається з 3-х підрозділів, викладений на 47 сторінках. У першому підрозділі автором представлено сучасні дані про метаболічні порушення в порожнині рота пацієнтів при дентальній імплантації на фоні цукрового діабету. У другому підрозділі показана роль генетичних факторів в процесах остеогенезу при дентальній імплантації у пацієнтів із ЦД та їх вплив на кістковий метаболізм і процеси в порожнині рота. В третьому підрозділі наведені дані про профілактику ускладнень при ортопедичному лікуванні пацієнтів з ЦД та пародонтитом.

Висновки, які наведені в кінці розділу, обґрунтовано наводять на думку про актуальність та необхідність проведення наукових пошуків в даному напрямку.

Зауваження до розділу. Вважаю, що в окремому підрозділі доцільно було б проаналізувати існуючий досвід, структуру та ефективність запроваджених в провідних світових країнах методів ортопедичного лікування на фоні ЦД.

Другий розділ роботи присвячено викладенню матеріалів та методів дослідження, що використовувалися в роботі.

У підрозділі 2.2 викладено дизайн клінічних та експериментальних досліджень.

Всього у клінічних дослідженнях взяло участь 53 пацієнта з ЦД віком 30-55 років, в яких за загальновідомими індексами та пробами оцінювали показники карієсу зубів, гігієнічного стану порожнини рота, стану тканин пародонту. Функціональний стан кісткової тканини проводили з використанням денситометра Sonost 2000.

У пацієнтів з ЦД, направлених на ортопедичне лікування, було проведено вивчення поліморфізму генів, безпосередньо або опосередковано пов'язаних з кістковим метаболізмом.

Далі автор описує сформовані групи хворих, особливості лікування. Розроблений ЛПК представлено з докладним наведенням дозування, термінів використання та механізмом дії запропонованих препаратів.

Експериментальні дослідження склалися з експериментів на білих щурах, у яких вивчали біохімічні показники сироватки крові, тканин пародонту та кісткових тканин, а також морфологічні показники структурних змін в кістковій тканині альвеолярного відростка щурів, пародонти і його мікрокапілярному руслі.

Наведено всі методи і методики використаних експериментальних, клінічних, клініко-лабораторних й статистичних досліджень.

Одержані цифрові дані оброблені загальноприйнятими варіаційно-статистичними методами. В сукупності у всіх підрозділах даного розділу детально описані застосовані методи дослідження, підкреслена їх відповідність поставленим завданням, практичне значення, вказана інформаційна база та обсяг досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати отриманні клінічні результати.

Зауваження до розділу: немає.

Третій розділ роботи присвячено експериментальному обґрунтуванню лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів із цукровим діабетом при дентальній імплантації.

Проведені дослідження показали, що моделювання ЦД викликає серйозні порушення в яснах щурів: збільшення контамінації умовно-патогенної мікробіоти, проникності мукозального бар'єру, активацію ПОЛ і запалення на фоні зниження неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту тканин ясен, зниження інтенсивності процесів мінералізації і одночасно підсилення резорбції кісткової тканини щелеп тварин. Моделювання ортопедичного втручання додатково призводить в

яснах щурів до інтенсифікації запалення і ПОЛ, до підвищення ступеня дисбіозу, посилення процесів деструкції органічного та неорганічного компонента.

Введення щурам розробленого профілактичного комплексу ефективно попереджало встановлені порушення, індуковані моделюванням ЦД і установкою дентальних імплантатів.

Зауваження до розділу: висновки до розділу занадто великі.

Четвертий розділ роботи присвячено морфологічній оцінці стану тканин ротової порожнини щурів при ортопедичному втручанні на фоні цукрового діабету. Автор показує, що при моделюванні ЦД метаболічні, гіпоксичні і запальні зміни мають в морфогенезі провідні прояви і розроблення тактики їх корекції має проводитися з урахуванням зазначених змін. Морфологічне дослідження мікропрепаратів тканин тварин при моделюванні ЦД і ортопедичного лікування призвело до збільшення морфофункціональних змін тканин ротової порожнини. Запропонована схема лікувально-профілактичних заходів на фоні моделювання ЦД і установки імплантатів призвела у щурів до нормалізації порушеної судинної картини мікроциркуляторного русла та зменшення запальних процесів тканин ротової порожнини і активності резорбційних процесів.

Зауваження до розділу: на мій погляд, забагато рисунків.

В п'ятому розділі під назвою «Оцінка стану генів, пов'язаних із остеогенезом, при ортопедичному лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом» представлено результати оцінки порушень в генетичних маркерах, пов'язаних із кістковим метаболізмом, та експресії генів остеогенезу, а також вивчено вміст прозапальних цитокінів в ротовій рідині та рівень метилювання промоторів генів кісткового метаболізму у пацієнтів із ЦД, направлених на ортопедичне лікування.

Автором встановлено основні маркерні гени, пов'язані з кістковим метаболізмом, порушення в яких слід враховувати при плануванні ортопедичного лікування за допомогою імплантатів і розробці лікувально-

профілактичних заходів супроводу такого лікування у пацієнтів з ЦД для прогнозування ускладнень.

В кінці розділу наведені чіткі та змістовні висновки.

Зауваження до розділу: іноді в розділі використовуються російськомовні терміни.

У шостому розділі представлено результати клінічної та клініко-лабораторної оцінки ефективності комплексного ортопедичного лікування пацієнтів з цукровим діабетом, наведена динаміка змін стоматологічного статусу, біохімічних показників ротової рідини, біофізичних показників тканин пародонта і жирової маси тіла пацієнтів з ЦД в процесі комплексного ортопедичного лікування. На підставі проведених клінічних, біохімічних, біофізичних дослідження автором підтверджена висока ефективність застосування розробленого ЛПК у пацієнтів з ЦД, направлених на ортопедичне лікування за допомогою дентальних імплантатів.

Зауваження до розділу: немає.

В сьомому розділі під назвою «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» представлено обґрунтоване обговорення результатів проведених експериментальних, морфометричних, клінічних, біохімічних, біофізичних досліджень.

Загалом усі розділи дисертації вдало ілюстровано таблицями, рисунками та фотографіями, що є документальним підтвердженням проведених досліджень.

Висновки відповідають змісту дисертації та не викликають сумнівів, отримані кінцеві результати вказують на необхідність широкого впровадження даних наукових розробок в клінічну практику ортодонтів.

Практичні рекомендації написані стисло, але є конкретними і зрозумілими для практичних лікарів і пропонуються автором для впровадження в клінічну практику.

Загалом, отримані результати мають наукову цінність, добре статистично опрацьовані, відносяться до інноваційних технологій і можуть бути використані в практичній стоматології.

Список використаних джерел достатньо повний, новий та відповідає темі проведених досліджень.

В додатку до дисертації подано список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації.

Варто відмітити, що всі зауваження до роботи носять більш дискусійний, ніж принциповий характер і не знижують загального позитивного враження від наукової роботи, як за змістом, так і за оформленням.

У порядку дискусії пропоную дисертантці надати пояснення з наступних питань:

1. Чому були обрані такі терміни застосування лікувально-профілактичного комплексу?
2. Чи змінювалась частота застосування лікувально-профілактичного комплексу в залежності від тривалості цукрового діабету 2 типу?
3. Які висновки дозволили Вам зробити генетичні та епігенетичні дослідження?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота РОЖКО Павла Дмитровича на тему «Патогенетичне обґрунтування профілактики ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом при ортопедичному лікуванні на дентальних імплантатах (клініко-експериментальне дослідження)» є завершеним, кваліфікованим, виконаним на сучасному методологічному рівні науковим дослідженням,

присвяченим вирішенню актуальної наукової проблеми ортопедичного лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом.

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 Рожко П.Д. заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:

Завідуюча кафедрою дитячої стоматології

ТзОВ «Львівський медичний інститут»

доктор медичних наук, доцент



Т.О. Пиндус