

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача
кафедрою стоматології ФПО ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗУ»**

**Глазунова О.А. 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 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 ортопедичного лікування порушень зубних рядів 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 ортопедичному лікуванні є метаболічні порушення, екологічні умови, гігієна порожнини рота, стан мікробіоценозу порожнини рота, біохімічний склад ротової рідини, дія матеріалів ортопедичних конструкцій, спадковість.

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

патогенетичне обґрунтування заходів супроводу ортопедичного лікування дорослих пацієнтів з ЦД є актуальною стоматологічною задачею.

2. Ступінь обґрунтованості висновків, їх достовірність і новизна.

Дисертаційна робота Рожко П.Д. 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:

«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).

Метою дисертаційної роботи було експериментальне та клініко-лабораторне патогенетичне обґрунтування комплексного ортопедичного лікування пацієнтів із цукровим діабетом, для досягнення якої були сформульовані відповідні завдання експериментального, клінічного та клініко-лабораторного характеру.

При виконанні дисертаційної роботи автором були використані сучасні багатопланові методи досліджень: експериментальні (біохімічні і морфологічні) на щурах, генетичні, епігенетичні, біохімічні, біофізичні та клінічні, що характеризували кістковий метаболізм пацієнтів з ЦД і результати комплексного ортопедичного лікування. Отримані данні оброблялись методами математичної статистики.

Наукова новизна дисертаційної роботи Рожко П.Д. полягає в тому, що вперше на основі багатопланових експериментальних та клініко-лабораторних досліджень була обґрунтована концепція супроводу ортопедичного лікування у

дорослих пацієнтів з ЦД, проведена комплексна оцінка стоматологічного статусу пацієнтів віком 30-55 років, яка показала істотні відмінності у них тяжкості та структури уражень порожнини рота. Вперше розроблена експериментальна поєднана модель ортопедичного лікування за допомогою дентальних імплантатів у щурів та показана негативна дія моделювання цукрового діабету на показники сироватки крові, тканин пародонту, кісткових тканин тварин та позитивна дія застосування розроблених лікувально-профілактичних заходів. В клініці на клітинах букального епітелію вперше була проведена оцінка порушень генетичних маркерів, пов'язаних з кістковим метаболізмом, у пацієнтів з ЦД, яка показала наявність гетерозигот та мутацій в гені, що кодує білок, в гені фактору росту судин та в генах здатності утворення кістки, остеогенезу та метаболізму мінералів. Біохімічна оцінка показників ротової рідини пацієнтів в процесі ортопедичного лікування вперше показала, що в основній групі завдяки лікувально-профілактичним заходам мало місце зниження рівня триглицеридів, холестерину, глюкози, ступеня дисбіозу, активності уреази, 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 лікувально-профілактичному комплексу (ЛПК) знизились такі показники, як індекс маси тіла, жирова маса тіла, індекс жирової маси тіла і рівень вісцерального жиру. За 2 роки спостережень покращилися пародонтальні індекси та індекси гігієни порожнини рота. В групі порівняння подібних змін не відмічалось. В основній групі пацієнтів після активного ортопедичного лікування знизився відносно групи порівняння більш ніж в 3 рази відсоток ускладнень легкої і середньої тяжкості і збільшився більш ніж в 2 рази відсоток пацієнтів без ускладнень.

Практичне значення роботи. Показано, що розроблена патогенетично обґрунтована схема супроводу ортопедичного лікування дорослих пацієнтів з ЦД дозволяє істотно підвищити ефективність такого лікування 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 ортопедичного лікування, а також для прогнозу ускладнень на період після закінчення активного етапу ортопедичного лікування у дорослих пацієнтів з такою соматичною патологією, як ЦД.

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 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»).

Дисертаційна робота Рожко П.Д. 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, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури та додатку (343 сторінок, 31 рисунок, 49 таблиць, 380 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, наведені дані про апробацію результатів дисертації, її обсяг, структуру та публікації.

В розділі 1 «Цукровий діабет і патологічні порушення в організмі при ортопедичному лікуванні (огляд літератури)» представлені 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 ортопедичному лікуванні за допомогою дентальних імплантатів, а також наведені існуючі дані про профілактику ускладнень при лікуванні стоматологічної патології у пацієнтів з ендокринними порушеннями, зокрема, ЦД. Зроблено висновок про необхідність додаткового проведення експериментальних та клініко-лабораторних досліджень для оптимізації комплексного ортопедичного лікування у пацієнтів з ЦД.

Зауваження до розділу. Деякі речення надмірно громіздкі, слід було їх скоротити.

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

Для поглиблених досліджень було відібрано 53 пацієнта з ЦД віком 30-55 років (29 осіб – основна група, 24 осіб – група порівняння).

У пацієнтів основної групи і групи порівняння в процесі комплексного ортопедичного лікування в початковому стані, через 6 місяців, 1 рік 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.

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

Для обґрунтування лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з ЦД були проведені експерименти на щурах при моделюванні цукрового діабету 2 типу, встановлення імплантатів та проведення лікувально-профілактичних заходів. В біохімічних дослідженнях оцінювалися показники сироватки крові, антимікробного і антиоксидантного захисту організму, і, як наслідок, до інтенсифікації системного запалення, активації перекисного окислення ліпідів і розвитку бактеріємії. Установка імплантатів на верхню щелепу тварин з ЦД 2 типу практично не вплинула на рівень глюкози і інтенсивність системного запалення, але призвела до більшого зниження факторів неспецифічної резистентності (активності каталази і лізоциму) з одночасним збільшенням ступеня бактеріємії, генералізованого дисбіозу і активації перекисного окислення ліпідів.

Крім того, була проведена морфофункціональна оцінка стану тканин пародонта щурів, в першу чергу кісткових тканин, при моделюванні ЦД та ортопедичного лікування на фоні проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів супроводу.

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 «Експериментальне обґрунтування на тваринах лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів із цукровим діабетом при дентальній імплантації» приведені результати експериментальних досліджень на щурах впливу моделювання ЦД та ортопедичних маніпуляцій на фоні розроблених лікувально-профілактичних заходів. Показано, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс ефективно попереджав метаболічні порушення в кістковій тканині щурів, викликані ЦД і установкою дентальних імплантатів, 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. Зауважень немає.

В розділі 4 «Морфологічна оцінка стану тканин ротової порожнини щурів при моделюванні ортопедичного втручання на фоні цукрового діабету» показано, що при моделюванні ЦД і ортопедичного лікування на фоні застосування лікувально-профілактичних заходів спостерігалось зменшення гіпоксичних і запальних змін в них, спричинених моделюванням ЦД і ортопедичного лікування за допомогою дентальних імплантатів.

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

В розділі 5 «Оцінка стану генів, пов'язаних із остеогенезом, при ортопедичному лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом» на підставі проведених досліджень зроблено висновок, що при плануванні ортопедичного лікування і розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу такого лікування у пацієнтів з ЦД, 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 APOE, проліферації остеобластів TGF і маркера реакції кісткових тканин на навантаження NOS.

Зауважень до розділу немає.

В розділі 6 «Клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності комплексного ортопедичного лікування пацієнтів з цукровим діабетом» наведені результати застосування розробленого патогенетично обґрунтованого ЛПК у пацієнтів з ЦД в процесі ортопедичного лікування. В основній групі зменшились приріст карієсу зубів, пародонтальні та гігієнічні індекси, в ротовій рідині покращились біохімічні показники, нормалізувався функціональний стан

мікрокапілярного русла ясен, знизились ступень запальних процесів в них та показники жирової маси, спостерігалися більш стабільні результати ортопедичного лікування відносно результатів лікування пацієнтів групи порівняння.

Зауваження до розділу. Варто було б зробити більший акцент на клінічні аспекти ортопедичного лікування.

В розділі 7 «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» наведений 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:

1. Як впливав запропонований Вами лікувально-профілактичний комплекс на загальносоматичний статус пацієнтів?
2. З якою метою Ви використовували апарати «Медас» і «OMRON»?
3. Які строки спостереження ортопедичного лікування були максимальними?

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 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 на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедру стоматології ФПО
ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗУ»
доктор медичних наук, професор

О. А. Глазунов

Підпис зав.каф, д.мед.н., професора О.А.Глазунова ЗАВІРЯЮ
Заст. декана ФПО ДЗ «ДМА МОЗУ»
професор Г.П.Кузьміна

