

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,
професора кафедри стоматології

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

БОРИСЕНКА АНАТОЛІЯ ВАСИЛЬОВИЧА

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри терапевтичної стоматології
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

ТУРЯНСЬКОЇ НАТАЛІЇ ІГОРІВНИ

«Визначення генних поліморфізмів в діагностиці та прогнозуванні
хвороб твердих тканин зубів на тлі захворювань тканин пародонту
в осіб молодого віку»

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.156
створена відповідно до рішення вченої ради Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика від 22.11.2023 (протокол №9)
з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту на здобуття
доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю
221 «Стоматологія».

I. Актуальність теми.

На сьогоднішній день звертає на себе увагу висока поширеність та інтенсивність ураження тканин і органів порожнини рота: карієсу зубів, захворювань пародонта та їх поєднання. Особливо тривожним є факт значної розповсюдженості цих захворювань у осіб молодого віку. Останніми роками зростає поширеність некаріозних уражень зубів. Низкою досліджень вивчали можливі чинники розвитку цих уражень твердих тканин зубів. Зокрема звертає на себе увагу визначення певних генотипових особливостей розвитку цих уражень. Їх визначення дозволить проводити донозологічну діагностику захворювання з метою підвищення ефективності їх профілактики та лікування. Встановлення факторів генетичного ризику допоможе виявити схильних до захворювань пацієнтів, краще зрозуміти внесок генів в етіопатогенез досліджуваних уражень твердих тканин зубів. Це забезпечить отримання нових профілактичних заходів, діагностичних та терапевтичних підходів у боротьбі із основними ураженнями твердих тканин зубів. Таким чином, актуальність проблеми визначається значною розповсюдженістю карієсу і некаріозних уражень зубів, особливо серед осіб молодого віку. Проблема генетичного детермінування цих захворювань твердих тканин зубів є актуальною для нинішнього стану стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на тему: "Сучасний погляд на питання діагностики, профілактики та прогнозування основних стоматологічних

захворювань в осіб молодого віку” (державний реєстраційний номер 0117U0022465). Автор є безпосереднім виконавцем фрагментів наукових досліджень.

II. Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове та практичне значення дисертаційної роботи.

Метою дисертаційної роботи є розробка системи діагностичних критеріїв захворювань твердих тканин зубів на тлі захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) шляхом вивчення на молекулярно-генетичному рівні потенційних маркерів ризику.

Для вирішення даної наукової задачі автором поставлені конкретні задачі дослідження: визначення структури захворювань твердих тканин зубів (карієсу та некаріозних уражень), що виникають на тлі захворювань тканин пародонта; визначити біохімічний фенотип та молекулярно-генетичний профіль осіб молодого віку різної статі з захворюваннями твердих тканин зубів (карієсу та некаріозних уражень), що виникають на тлі захворювань тканин пародонта. На цій основі розробити сучасний підхід до ранньої діагностики захворювань твердих тканин зубів (карієсу та некаріозних уражень), що виникають на тлі захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку. Визначити клінічну ефективність запропонованих заходів профілактики карієсу та некаріозних уражень, що виникають на тлі захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років).

Дисертаційна робота Н.І.Туриянської виконана на сучасному науковому рівні та достатньому клінічному та лабораторному матеріалі. Для вирішення поставлених у дисертації задач автором проведені клінічні, біохімічні, генетичні статистичні та інші лабораторні дослідження.

Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості клінічних спостережень (обстежено 274 студенти та відібрано 76 обстежуваних осіб з некаріозними ураженнями зубів на тлі захворювань тканин пародонта). Використані методи сучасні, адекватні поставленим задачам дисертаційної роботи та дозволяють отримати вірогідні результати. Об'єм клінічних, біохімічних, генетичних та інших лабораторних досліджень достатній і дозволяє отримати достовірні результати, які оброблені математичними методами за допомогою персональних комп'ютерів.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Автором виявлений чіткий зв'язок між генетичною компонентою та виникненням уражень твердих тканин зубів. Отримано нові дані щодо особливостей клінічного перебігу некаріозних уражень зубів на тлі захворювань тканин пародонта. Вперше встановлено кореляційні зв'язки між показниками, що характеризують тяжкість некаріозних уражень зубів, і об'єктивними

пародонтальними індексами. Вперше встановлена домінуюча роль генетичних факторів у формуванні фізико-хімічних і морфологічних властивостей емалі зуба в осіб молодого віку. Встановлено характер змін мінерального обміну в ротовій рідині, твердих тканинах зубів при некаріозних ураженнях зубів у осіб із захворюваннями пародонта. Вперше патогенетично обґрунтовано, розроблено і впроваджено у клінічну практику диференційовані схеми профілактики некаріозних уражень зубів, що виникають на тлі захворювань тканин пародонта, в осіб молодого віку та доведена їх ефективність.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення даної дисертаційної роботи полягає в розробці і впровадженні в практичну охорону здоров'я сучасні діагностично-прогностичні методи, використання яких дало можливість виявити захворювання твердих тканин зубів на доклінічному етапі для своєчасного проведення заходів первинної профілактики.

Отримані результати дозволяють автору рекомендувати клінічно обґрунтовані результати дослідження для застосування в широкій стоматологічній практиці в стоматологічних закладах України. Результати наукових досліджень впроваджені в навчальний процес кафедр терапевтичної стоматології вищих навчальних закладів України.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Отримані результати проведених наукових досліджень відображені в достатній кількості 21 наукових праць, з них 8 статей (2 статті у виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті у виданнях ДАК України, 1 стаття у закордонному виданні, що індексуються в міжнародних наукометричних базах, 1 стаття в зарубіжному виданні), 16 тез у наукових збірниках, матеріалах конференцій, конгресів. Отримано 2 деклараційні патенти України - на корисну модель № 136781 від 27.08.2019 р. та на винахід № 121947 від 10.08.2020 р.

ІІІ. Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота Н.І.Турянської «Визначення генних поліморфізмів в діагностиці та прогнозуванні хвороб твердих тканин зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку» побудована за традиційною схемою і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних клінічних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Список літератури вміщує 261 літературне джерело, з яких 52 – написано кирилицею та 209 – латиницею. Загальний обсяг роботи становить 250 сторінок, основний текст роботи викладено на 210 сторінках комп'ютерного тексту. Робота ілюстрована 18 рисунками та містить 45 таблиць.

У вступі автор на основі вивчення найважливіших джерел літератури останніх років конкретно та повно обґрунтовує актуальність теми дисертації, її мету та задачі дослідження. Вступ викладений на 9 сторінках, особливих зауважень немає.

В огляді літератури представлений аналіз літератури щодо сучасних поглядів на розповсюдженість, патогенез, діагностику і лікування уражень твердих тканин зубів при захворюваннях пародонта. В окремих підрозділах представлена клініко-епідеміологічна характеристика перебігу некаріозних уражень зубів, патогенез некаріозних уражень зубів при захворюваннях пародонта; обмін мікроелементів та його особливості у пацієнтів з некаріозними ураженнями зубів на тлі захворювань пародонта; сучасні підходи до діагностики та лікування некаріозних уражень зубів при захворюваннях пародонта.

Показано, що структура некаріозних захворювань суттєво змінилася: збільшилася кількість хворих на поєднані форми (ерозії та вертикальна форма стирання, ерозії та клиноподібні дефекти), поява яких свідчить про більш тяжкий перебіг захворювання. Аналіз сучасної літератури дозволяє зробити висновок про наявність різних гіпотез з приводу походження некаріозних дефектів, і це питання залишається остаточно не вивченим. Важливе значення у виникненні ерозії емалі і клиновидних дефектів має рівень мінералізації поверхневого шару емалі зубів, а також посилені процеси демінералізації зубів.

Автором критично оброблена велика кількість літературних джерел, наведена оцінка стану цього питання в стоматологічній літературі. Зроблений закономірний висновок, що при виявленні некаріозних уражень необхідно визначати клінічний стан твердих тканин, їх причини, можливі ознаки прогресування для розробки і застосування адекватних профілактичних чи терапевтичних стратегій. Особливу значущість для діагностики некаріозних уражень твердих тканин зубів мають методи, що дозволяють не лише проводити донозологічну діагностику захворювання, але і оцінювати ефективність проведених лікувально-профілактичних заходів. Даний розділ займає досить значний об'єм і викладений на 29 сторінках.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» представлені методики експериментальних, клінічних, біохімічних, біофізичних та інших лабораторних та статистичних досліджень. В окремих підрозділах представлені методики проведених досліджень, загальна характеристика обстежених хворих. В цілому розділ викладений інформативно, на 12 сторінках, зауважень немає.

Третій розділ «Клінічні особливості перебігу некаріозних уражень зубів при захворюваннях пародонту та на тлі здорового пародонта з урахуванням впливу факторів ризику». В окремих підрозділах представлена клінічна характеристика некаріозних уражень, зокрема ерозій зубів у обстежуваних осіб на тлі захворювань тканин пародонту та на тлі здорового пародонта; клінічна характеристика захворювань твердих тканин, зокрема карієсу зубів у молодих осіб на тлі захворювань тканин пародонта;

взаємозв'язок некаріозних уражень зубів в молодих осіб на тлі захворювань тканин пародонта та на тлі інтактного пародонта з можливими факторами ризику. У обстежених встановлена висока розповсюдженість - 27,7% ерозій зубів. Виявлена висока розповсюдженість ерозій зубів на тлі захворювань тканин пародонта (17,5 %). У обстежених з ерозіями зубів на тлі захворювань тканин пародонта характерна гіперестезія зубів частіше виявляється у жінок - 72%. Визначені чинники, які сприяють виникненню гіперестезії дентину. Показана важливість профілактичних заходів для усунення наявного некаріозного ураження. Розділ викладений на 23 сторінках, добре ілюстрований 6 таблицями та 2 малюнками.

Четвертий розділ «Визначення ролі генних поліморфізмів в діагностиці та прогнозуванні хвороб твердих тканин зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку». В ньому представлені оцінка прогностичної значимості поліморфізмів гена *KLK4* в виникненні ерозій зубів на тлі захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку; оцінка прогностичної значимості поліморфізмів гена *MMP 20* в виникненні ерозій зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку; оцінка прогностичної значимості поліморфізмів гена *ENAM* в виникненні ерозій зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку; прогностична значимість поліморфних варіантів і комбінацій генів *MMP20*, *KLK4* та *ENAM* у розвитку ерозії зубів; оцінка впливу поліморфних варіантів гену *KLK4*, *MMP20* та *ENAM* на показники мінерального обміну PP (Ca,P,K,Na,Mg) в осіб молодого віку з ерозіями зубів на тлі захворювань тканин пародонта.

Встановлена домінуюча роль генетичних факторів у формуванні фізико-хімічних і морфологічних властивостей емалі зуба у осіб молодого віку (18-25 років), що дозволяє вважати роль спадковості в розвитку ерозій зубів суттєвою. Зважаючи на встановлений статистично значимий зв'язок між виникненням ерозій зубів і прогностичною значимістю поліморфних варіантів генів *ENAM*, *MMP20*, *KLK4*, ідентифіковано 3 варіанти індивідуальних молекулярно-генетичних профілів. Розділ викладений на 40 сторінках, добре ілюстрований 15 таблицями та 23 малюнками.

П'ятий розділ «Профілактично-лікувальний алгоритм при лікуванні некаріозних уражень зубів із врахуванням молекулярно-генетичних профілів». В ньому представлені клініко-лабораторні результати застосування профілактичних засобів в обстежуваних осіб з некаріозними ураженнями зубів на тлі захворювань тканин пародонта. У разі наявності некаріозних уражень на тлі захворювань пародонта у пацієнтів відмічається незначне зниження концентрації кальцію та фосфору в слині. Виявлене суттєве зниження співвідношення Ca/P у слині. Це може вказувати на можливе порушення основних функцій слини - мінералізувальної, очищаючої та захисної, а отже переважання процесів демінералізації над ремінералізацією. В результаті проведених досліджень показано, що розвиток ерозій зубів супроводжується зміною електролітного балансу слини. Так, відбувається зниження Ca/P індексу, підвищення Na/K індексу, а також суттєве зниження вмісту магнію в слині пацієнтів.

Застосування профілактично-лікувальної пасти з подвійним Цинком та Аргініном привело до достовірного підвищення фосфору у всіх групах обстежуваних осіб, що може вказувати на підвищення ремінералізуючих властивостей слини. В той же час суттєве підвищення концентрації магнію може сприяти зменшенню запалення пародонта, а також бути додатковим фактором захисту від карієсу та некаріозних уражень зубів.

Залежно від молекулярно-генетичного профілю пацієнти були розділені на групи зі збільшеним ризиком розвитку ерозій зубів на тлі захворювань тканин пародонта; зі збільшеним ризиком розвитку ерозій зубів на тлі здорових тканин пародонта; група з карієсом зубів та їх протективною дією до розвитку ерозій зубів. Застосування розробленого алгоритму лікувально-профілактичних засобів дозволяє ефективно корегувати наявні порушення. Головні біологічні ефекти її застосування у хворих полягали у зменшенні проявів метаболічного ацидозу та як наслідок у збільшенні поступлення мінеральних речовин в поверхневі шари твердих тканин зубів. Розділ викладений на 28 сторінках, добре ілюстрований 7 таблицями та 13 малюнками.

Заключний шостий розділ «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» присвячений обговоренню, аналізу та узагальненню отриманих автором результатів дослідження. В ньому приведене обґрунтоване обговорення результатів проведених клінічних, біохімічних, лабораторних та статистичних досліджень, які порівнюються з отриманими раніше даними. В цілому визначене значення отриманих результатів для теорії та практики стоматології.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані дисертантом результати доцільно впроваджувати в науковий та навчальний процес стоматологічних кафедр закладів вищої освіти медичного спрямування, а також у практичну діяльність лікарів-стоматологів.

У дисертаційній роботі автором досить інформативно представлені отримані при проведенні дослідження результати, проте для уточнення хотілося б отримати відповіді на наступні питання:

1. Вами зроблений висновок, що основними чинниками гіперестезії дентину є ціла низка чинників. Ви стверджуєте про важливість генетичного чинника. На Вашу думку, яку частку серед цієї низки чинників займає генетичний?

2. Залежно від молекулярно-генетичного профілю Вами виділена група зі збільшеним ризиком розвитку ерозій зубів, тобто генетична схильність до цього захворювання. Чи значить це, що у даної групи хворих ерозії зубів виникнуть навіть у разі відсутності впливу інших (місцевих чи системних) чинників розвитку ерозій зубів?

Незважаючи на виявлені незначні недоліки, принципових зауважень щодо оформлення, подання матеріалу в дисертації та суті викладених результатів немає.

Висновки витікають із проведених автором досліджень, опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

Відповідність змісту дисертації поставленим вимогам. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації в повному обсязі.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Н.І.Турянської «Визначення генних поліморфізмів в діагностиці та прогнозуванні хвороб твердих тканин зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку» є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Н.І.Турянської «Визначення генних поліморфізмів в діагностиці та прогнозуванні хвороб твердих тканин зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку» є закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової задачі – розробка системи діагностичних критеріїв захворювань твердих тканин зубів на тлі захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) шляхом вивчення на молекулярно-генетичному рівні потенційних маркерів ризику.

За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів дослідження, висновків і практичному значенню дисертація Н.І.Турянської повністю відповідає вимогам, передбаченим «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її автор Турянська Наталія Ігорівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 221 - Стоматологія.

Офіційний опонент
професор кафедри стоматології
Національного медичного університету імені
О.О.Богомольця, доктор медичних наук,
професор



А.В.Борисенко

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
"42" 12 2023