

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора,
завідувачки кафедри терапевтичної стоматології та пародонтології
професора кафедри стоматології та пародонтології
ПВНЗ «Київський медичний університет»,

КОПЧАК ОКСАНИ ВІКТОРІВНИ

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
створену 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 обраної теми.

Особливістю стоматологічного статусу сучасної молоді залишається висока поширеність та інтенсивність ураження тканин і органів порожнини рота: карієсу зубів, захворювань пародонту, слизової оболонки порожнини рота, наявність зубо-щелепних аномалій і деформацій, а також одночасний розвиток поєднаної патології (Daneshvar M. та співавт., 2015; Sun L. та співавт., 2018). Некаріозні ураження зубів є найбільш поширеною після карієсу групою захворювань. Частота некаріозних уражень зубів у дітей та дорослих коливається в межах 6-14 %.

Спадковий чинник визначає до 80 % основних нозологічних форм стоматологічних захворювань. Так, встановлено, що внаслідок генетичних мутацій відбувається недостатнє утворення емалі (гіпоплазія), недостатнє звапнення емалі (гіпокальцифікація), порушення дозрівання емалі з утворенням кристалів апатиту неправильної форми (Shaffer J. R. та співавт., 2012).

У сучасній медицині зріс інтерес до нових методів діагностики, що зробили можливим виявлення механізмів молекулярних перетворень, які викликають патологічні зміни в організмі людини. В останнє десятиліття спостерігається різке збільшення кількості досліджень, що вивчають

наявність генетичних факторів, що впливають на індивідуальну чутливість до стоматологічних захворювань. Автори доводять необхідність генетичних досліджень для ідентифікації генів та генетичних маркерів діагностичної, прогностичної та терапевтичної цінностей (Cunha-Cruz J. та співавт., 2013; Vieira A. R. та співавт., 2014; Opal S. та співавт., 2015).

Таким чином, актуальність проблеми визначається значним числом хворих з карієсом і некаріозними ураженнями зубів, особливо серед осіб молодого віку, їх високою поширеністю, переходом в хронічну форму захворювання і значною зацікавленістю дослідників у питаннях неінвазивної діагностики. Незважаючи на застосування різних дослідницьких стратегій, питання про детермінацію виявлених особливостей досі залишаються невирішеними і літературні дані з питань спадковості карієсу і некаріозних захворювань зубів є нечисленними і суперечливими. Встановлення факторів генетичного ризику допоможе виявити чутливих до захворювань пацієнтів, краще зрозуміти внесок генів в етіопатогенез досліджуваної патології, що забезпечить отримання нових інструментів для орієнтації фахівців у більш ефективному впровадженні нових профілактичних заходів, діагностичних та терапевтичних підходів у боротьбі з основними стоматологічними захворюваннями. Наведене потребує поглибленого дослідження і визначає мету і завдання нашого дослідження і безумовно, має високу актуальність, є своєчасним та важливим.

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. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.

Одними із головних завдань дисертаційної роботи стала розробка нових схем діагностичних, лікувально-профілактичних заходів із врахуванням визначених індивідуальних молекулярно-генетичних профілів обстежуваних осіб молодого віку, що дали можливість для виявлення ризику виникнення та попередження розвитку ерозій твердих тканин зубів на етапі передхвороби.

Для вирішення поставлених у дисертації задач автором проведені клінічні, біохімічні, генетичні, статистичні та інші лабораторні дослідження. Та проведений ретроспективний аналіз.

Основні наукові положення, розроблені дисертантом, обґрунтовані достатнім обсягом фактичного матеріалу. У клінічних дослідженнях прийняли участь 274 особи молодого віку, з яких відірано 76 осіб з некаріозними ураженнями зубів на тлі захворювань тканин пародонту. Дослідження проведено у короткі (через 1 місяць) та віддалені (через 12 місяців) терміни та достовірно підтверджено результативність даних досліджень.

Тобто проведений автором аналіз ефективності запропонованої стратегії та тактики діагностики та лікування пацієнтів із ерозіями зубів на тлі захворювань тканин пародонту та з ерозіями зубів на тлі здорового пародонту в найближчі та віддалені терміни спостережень свідчить про їх виправданість, та доцільність.

Проведення клінічних, біохімічних, генетичних та інших лабораторних досліджень є достатнім і дозволяє отримати достовірні результати, які оброблені математичними методами за допомогою комп'ютерної програми Statistica.

Проведена статистична обробка фактичного матеріалу свідчить про достовірність отриманих результатів, а їх обговорення, висновки та практичні рекомендації дозволяють стверджувати про достатній рівень обґрунтованості сформульованих автором наукових положень, які доповідались на десятках науково-практичних конференціях різного рівня.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Було зроблено висновок про чіткий зв'язок між генетичною компонентою та виникненням хвороб твердих тканин зубів, а також високий ступінь розповсюдженості захворювань твердих тканин зубів (карієсу та некаріозних уражень), що виникають на тлі захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку. Отримані дані свідчать про низьку ефективність існуючих профілактичних заходів, які використовуються у повсякденному житті, що вказує на необхідність оновлення сучасних схем профілактики цих захворювань.

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. Уточнені системні та локальні фактори ризику, що визначають тяжкість некаріозних уражень зубів.

Вперше встановлена домінуюча роль генетичних факторів у формуванні фізико-хімічних і морфологічних властивостей емалі зуба в осіб молодого

віку, що дозволяє вважати роль спадковості в розвитку карієсу і ерозій зубів суттєвою.

В результаті комплексного вивчення встановлено характер змін мінерального обміну в ротовій рідині, твердих тканинах зубів при некаріозних ураженнях зубів у обстежуваних осіб із захворюваннями пародонта та вивчено їх взаємозв'язки.

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. Клінічними та лабораторними методами доведено їх ефективність у короткі (через 1 місяць) та віддалені (через 12 місяців) терміни.

Пріоритетність отриманих результатів підтверджено патентами України № 136781 від 27.08.2019 р. та № 121947 від 10.08.2020 р.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення одержаних результатів полягало в тому, що в осіб молодого віку (18-25 років) різної статі визначено наявність взаємозв'язку між факторами ризику захворювань твердих тканин зубів, що виникають на тлі захворювань тканин пародонта, і генетичними маркерами, показниками мінерального обміну в ротовій рідині, що дозволило розробити і впровадити 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.

Результати досліджень впроваджено в лікувальну роботу Стоматологічного практично-навчального медичного центру Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київської міської студентської поліклініки, Стоматологічної клініки "Сучасна сімейна стоматологія", ТОВ "АРС Вівенді", КНП "Київська стоматологія", Державного закладу «Центральна стоматологічна поліклініка МОЗ України».

Основні наукові та практичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах терапевтичної стоматології та стоматології дитячого віку Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Результати дисертації достатньо повно опубліковано у 21 наукових працях, 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.

Зазначене дозволяє стверджувати про наукову цінність та практичну значимість дисертаційного дослідження.

III. 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**» дисертації об'ємно та повно висвітлені актуальність теми дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, мета, завдання, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, особистий внесок автора у виконання даного дослідження, впровадження та апробація дисертаційних матеріалів, повнота їх викладення в опублікованих працях. Зауважень немає.

У **першому розділі** 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.

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.

Інформація розділу викладена аргументовано і доступно, зроблено вагомі висновки.

У **другому розділі** наведені характеристика груп хворих, матеріалів експериментальних спостережень, застосованих методів клініко-лабораторних досліджень та методів статистичної обробки отриманих результатів. Зауважень не має.

У **третьому розділі** «Клінічні особливості перебігу некаріозних уражень зубів при захворюваннях пародонту та на тлі здорового пародонта з урахуванням впливу факторів ризику у обстежених осіб становлена висока

розповсюдженість - 27,7% ерозій зубів. Виявлена висока розповсюдженість ерозій зубів на тлі захворювань тканин пародонта (17,5 %). У обстежених осіб з ерозіями зубів на тлі захворювань тканин пародонта характерна гіперестезія зубів частіше виявляється у жінок та визначені чинники, які сприяють виникненню гіперестезії дентину. Показана важливість профілактичних заходів для усунення наявного некаріозного ураження.

Зауваження - є поодинокі помилки і невдалі вирази. Підписи наведених фотографій хворих на рис.3.1,3.2 недостатньо інформативні.

Питання: До розділу 3:

1. Чи виправдав, запропонований Вами, опитувальник своє призначення?
2. Яким чином раціон харчування впливає на розвиток ерозій зубів?

Четвертий розділ «Визначення ролі генних поліморфізмів в діагностиці та прогнозуванні хвороб твердих тканин зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку» - дуже цікавий, добре аргументований, має велику науково-практичну цінність.

В ньому представлені оцінка прогностичної значимості поліморфізмів генів *KLK4*, *MMP 20* та *ENAM* в виникненні ерозій зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку та 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.

Визначення поліморфних варіантів і комбінацій генів *MMP20*, *KLK4* і *ENAM* в поєднанні з показниками мінерального обміну (Ca,P,K,Na,Mg) має прогностичне значення у виникненні і розвитку ерозій зубів ще на доклінічному етапі як на тлі катарального гінгівіту, так і на тлі здорового пародонту.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.

Зауваження. Табл. 4.22 та 4.23 краще перенести в Додаток.

Питання.

1. Яка саме прогностична значимість поліморфізмів гена *KLK4* в виникненні ерозій зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку.

П'ятий розділ «Профілактично-лікувальний алгоритм при лікуванні некаріозних уражень зубів із врахуванням молекулярно-генетичних профілів» також дуже інформативний, добре аргументований та має велику науково-практичну цінність.

В результаті проведених досліджень показано, що розвиток ерозій зубів супроводжується зміною електролітного балансу слини. Відповідно, відбувається зниження Ca/P індексу, підвищення Na/K індексу, а також суттєве зниження вмісту магнію в слині обстежуваних осіб з груп II та III. Отримані дані можуть вказувати на порушення ремінералізації емалі при наявності ерозій зубів.

В ньому представлені клініко-лабораторні результати застосування профілактичних засобів в обстежуваних осіб з некаріозними ураженнями зубів на тлі захворювань тканин пародонта. Показано, що використання зубної пасти з подвійним цинком та аргініном призводить 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 пародонту, 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.

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 дисертаційного дослідження в практичній діяльності

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. Які саме фактори ризику впливають на розповсюдженість та інтенсивність гіперестезії дентина при наявності ерозії зубів в осіб молодого віку?

2. З Вашої точки зору, яке значення для мінералізації зубної емалі має співвідношення Ca/P, Na/K в слині?

3. При оцінці прогностичної значимості генів у виникненні ерозій зубів на тлі захворювань тканин пародонту в осіб молодого віку що має більший сенс: поодинокий вплив генів або сукупний вплив різних генів?

4. Уточніть, будь ласка, механізм дії зубної пасти з подвійним цинком та аргініном?

До зауважень:

Є поодинокі помилки і невдалі вирази, але в цілому це не впливає на позитивне враження від роботи.

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.

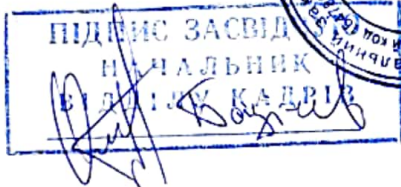
Офіційний опонент

Завідувач кафедри терапевтичної
стоматології

та пародонтології

ПВНЗ «Київський медичний університет»,

доктор медичних наук, професор



О.В. Копчак



Ректор Борис Івенко