

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Ляминой Светланы Владимировны на диссертацию Морозовой Наталии Сергеевны «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7 – стоматология, 3.3.3 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Морозовой Наталии Сергеевны посвящено этиопатогенетическому обоснованию новых подходов стратегии диагностики, лечения и профилактики заболеваний челюстно-лицевой области у детей с хронической болезнью почек (ХБП). ХБП занимает значимое место среди хронических неинфекционных заболеваний, приводящих как к снижению качества жизни пациентов, так и к тяжелым осложнениям, инвалидизации, потере трудоспособности, являющимся существенным экономическим бременем для системы здравоохранения. Распространенность ХБП в детской популяции достигает 1% и, согласно существующим эпидемиологическим прогнозам, тенденция к росту патологии сохраняется, что обуславливает несомненную актуальность проводимого научного исследования.

Спектр стоматологических проблем категории пациентов с ХБП обширен и включает невоспалительные и воспалительные изменения слизистой ротовой полости, а также костные изменения. Развитие последних связано с изменённым химическим составом слюны, а именно высокими концентрациями в ней мочевины, креатинина, натрия, калия, хлоридов и фосфора. Однако повреждение твердых и мягких тканей полости рта может быть следствием как азотемии, так и побочными эффектами лечения хронической болезни почек: ограничения жидкости, проведением заместительной терапии (диализа или трансплантации почки). Несмотря на высокую частоту встречаемости, тяжесть поражения зубочелюстной системы, её определяющее значение в прогнозе основного заболевания, подавляющая часть пациентов обращается к стоматологам только на этапе терминальной стадии ХБП и после трансплантации почки. Учитывая характер течения ХБП и многогранность её клинических проявлений, стоматологи зачастую сталкиваются с

трудностями как в определении лечебной тактики при поражении зубочелюстной системы детей, так и в выборе препаратов, применение которых допустимо у данной категории больных. Напротив, нефрологам, при выявлении патологии зубочелюстной системы сложно трактовать имеющиеся изменения, как с точки зрения этиологии и патогенеза, так и проведения дифференциального диагноза.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости создания новой терапевтической стратегии для диагностики, лечения и профилактики стоматологической патологии у больных с хронической болезнью почек, что может быть достигнуто расширением представлений о характере и патогенезе морфологических изменений элементов зубочелюстной системы и основных закономерностях течения воспалительного процесса в тканях ротовой полости, необходимостью разработки и формулировки новых, патогенетически обоснованных подходов к их коррекции. Решению этой проблемы посвящено диссертационное исследование Морозовой Наталии Сергеевны.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации Морозовой Н.С. подтверждается четко спланированным дизайном исследования, выполненным на достаточном объеме материала. Оценка достоверности полученных в ходе исследования результатов нарушений не выявила. Результаты экспериментального и клинического исследования, применявшиеся методики, данные, полученные в ходе лабораторных, инструментальных и экспериментальных методов исследования получены автором на сертифицированном оборудовании, с использованием регламентированных методологических подходов, стандартизованных процедур. Исследование проведено с использованием современных методик и стандартизованных тест-систем, что позволяет сделать заключение о валидности полученных данных. Автором применены адекватные методы статистической обработки данных.

Научные положения, выносимые автором на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, в полной мере обоснованы результатами исследований, аргументированы и соответствуют поставленной цели и задачам.

Научная новизна полученных результатов, положений, выводов, рекомендаций

Достоверность результатов, полученных Н.С. Морозовой не вызывает сомнений. Работа выполнена на большом экспериментальном и клиническом материале с использованием современных методов моделирования и диагностики изменений зубочелюстной системы, адекватных цели и задачам исследования. Статистический анализ полученных результатов проведен с применением методов, соответствующих дизайну исследования, как в экспериментальной, так и клинической части. Полученные автором результаты отличаются непротиворечивостью и сопоставимостью с результатами других авторов.

Научная новизна исследования заключается в том, что Н.С. Морозовой впервые определены закономерности патологических изменений слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава в отдаленном периоде у крыс с хроническим повреждением почек при экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. Установлена взаимосвязь между морфологическими изменениями элементов зубочелюстной системы и хроническим повреждением почек индуцированным экспериментальной интраабдоминальной гипертензией.

Морозовой Н.С. впервые проведен сравнительный анализ нарушений зубочелюстной системы у детей с ХБП различной степени тяжести и длительности и без повреждения почек, выделены основные варианты, частота встречаемости и тяжесть их проявлений, определены и обоснованы комплексные профилактические мероприятия.

Впервые показана взаимосвязь между изменением биомаркеров в слюне и тяжестью воспалительных и невоспалительных изменений мягких и твердых тканей зубочелюстной системы, определяемых при углубленном стоматологическом обследовании пациентов с хронической болезнью почек.

На основе полученных Н.С. Морозовой результатов, выявлены закономерности изменений микробиоты ротовой полости, играющие значимую роль в персистенции воспалительных изменений ЗЧС.

Автором разработан новый персонализированный подход к оценке изменения структуры костной ткани и ВНЧС у детей с терминальной стадией ХБП на основе изменений содержания биомаркеров ангиогенеза, фиброгенеза и костной дегенерации в слюне.

Особого внимания заслуживает предложенный авторский патогенетически обоснованный оптимизированный комплекс этапного ортодонтического лечения с применением программы ЭВМ по принятию врачебных решений, который опирается на зависимость между стадией ХБП, степенью развития остеодинтрофии и уровнем матриксной металлопротеиназы 8 (ММР-8).

Оценка практической значимости полученных результатов

Результаты, полученные Н.С. Морозовой при выполнении диссертационной работы, имеют существенное значение для науки и практики. Проведенное исследование экспериментально доказало наличие морфологических воспалительных и невоспалительных изменений слюнных желез и ВНЧС в отдаленном периоде у крыс с хроническим повреждением почек индуцированным экспериментальной интраабдоминальной гипертензией, что послужило теоретической основой для проведения углубленного клинического исследования по оценке состояния изменений зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек различной степени тяжести и длительности.

Разработана стратегия персонализированного подхода к проведению диагностических, лечебных и превентивных мероприятий поражения зубочелюстной системы у детей с различными стадиями хронической болезни почек.

Установлена возможность оценки воспалительных и невоспалительных изменений зубочелюстной системы неинвазивным методом по изменению концентраций биомаркеров воспаления, ангиогенеза, фиброза в слюне.

Обоснован и апробирован комплексный эффективный подход к профилактике воспалительных процессов в зубочелюстной системе у детей с хронической болезнью почек 3Б-5 стадии, направленный на восстановление неспецифического иммунитета и микробиоты полости рта.

Определены критерии оценки структурных нарушений и дегенерации костной ткани и аппарата ВНЧС у детей с хронической болезнью почек тяжелой степени на основе определения маркеров ангиогенеза (VEGF), фиброгенеза (TGF β 1) (MMP8) в слюне у детей с хронической болезнью почек различной степени тяжести и длительности.

Разработан алгоритм по выбору тактики на этапах лечения и диспансеризации детей с патологией зубочелюстной системы на фоне хронической болезни почек различной степени тяжести с применением программы ЭВМ.

Полученные в ходе экспериментального и клинического исследований результаты могут быть востребованы не только в научных целях для понимания механизмов повреждения зубочелюстной системы на молекулярном и субклеточном уровнях у детей с ХБП различной степени тяжести и длительности, но и использованы в разработке и дальнейшей апробации инновационных методов диагностики, мониторинга, оценки эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты, полученные при выполнении исследования, доложены на международных и всероссийских конгрессах и конференциях. По материалам диссертации автором опубликовано 15 печатных работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 6 публикаций в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus (из них 3 обзора); 1 статья – иная; 1 публикация – тезисы конгресса; 2 патента на изобретения. Статьи полностью соответствуют теме диссертационного исследования и отражают его содержание.

Оценка содержания диссертации

Работа написана в традиционном монографическом стиле, изложена на 317 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Результаты исследований проиллюстрированы информативными 53 рисунками и 50 таблицами. Иллюстративный материал значительно дополняет и облегчает восприятие описанных результатов. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ и содержит 361 источник, в том числе – 210 зарубежных, что свидетельствует о тщательном изучении диссертантом исследований других авторов в данной научной области, проводимых в мире.

Обзор литературы написан фундаментально, логично структурирован, свидетельствует о широком кругозоре автора в вопросах, касающихся механизмов развития хронической болезни почек, влиянии данной патологии на зубочелюстную систему. Описаны современные применяемые на данный момент методы профилактики и технологии оказываемой стоматологической помощи пациентам с хронической болезнью почек

Дизайн научной работы логичен, экспериментальные модели адекватны и корректны, объем исследований достаточен для решения поставленных диссертантом задач. Материалы и методы раскрыты в полной мере на основе клинико-лабораторных, биохимических, морфологических, иммуноферментных, микробиологических,

рентгенологических исследований. Эксперименты выполнены в условиях *in vivo* и *ex vivo* с использованием слюны, полученной от здоровых добровольцев и пациентов с хронической болезнью почек. Методы исследования (глава 2) изложены подробно, что позволяет воспроизвести описанные в работе эксперименты. Детально описана методика статистического анализа полученных данных.

Раздел собственных исследований (глава 3) содержит информацию об экспериментальной части, выполненной на новорожденных крысах, которым было проведено моделирование интраабдоминальной гипертензии, индуцировавшей хроническое повреждение почек в отдаленном периоде. Показана ассоциация между изменением маркеров воспаления и ангиогенеза в почечном гомогенате, морфологическими нарушениями почечной паренхимы крыс и морфологическими изменениями слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава.

В главе 4 сравнивает результаты клинического, биохимического анализа, содержания различных биомаркеров в слюне, изменения микробиоты ротовой полости у детей с хронической болезнью почек различной степени тяжести. Показаны закономерности развития типовых патофизиологических процессов в ротовой полости, определены и обоснованы диагностические мишени.

В 5 главе собственных исследований автор детально анализирует особенности стоматологического статуса у детей с ХБП различной тяжести на основании клинического, антропометрического, ультрасонографического и лучевых методов диагностики, устанавливает взаимосвязи.

В 6 главе приводятся результаты апробации разработанного комплексного подхода к профилактике и лечению стоматологических заболеваний у детей с ХБП, что особенно важно для врачей-стоматологов.

В заключении диссертации автор анализирует и обобщает полученные результаты и формулирует выявленные закономерности изменений зубочелюстной системы при ХБП, разработанные принципы профилактики и лечения стоматологических заболеваний у детей с ХБП различной тяжести.

Выводы диссертационной работы соответствуют ее цели и задачам, основаны на полученных результатах исследования.

На основании полученных результатов, диссертантом сформулированы основные научные положения.

Список литературы составлен в соответствии с библиографическими требованиями.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации и объективно отражает основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации

Разработанные положения и выводы позволяют дополнить и систематизировать решение актуальной научно-практической задачи по разработке эффективной стратегии выявления, ведения и профилактики стоматологической патологии у детей с хронической болезнью почек, обоснования персонализированных подходов выбора лечебно-диагностической тактики на основе комплексного анализа факторов риска, молекулярной диагностики и математического моделирования.

Принципиальных замечаний и возражений, по сути, и структуре работы, формулировке цели, задач исследования, основных положений, количеству и качеству анализируемого материала, интерпретации результатов исследования и сделанных на основании этого выводов нет.

Однако при знакомстве с диссертацией возник ряд вопросов, которые задаются мной с целью научной дискуссии:

1. Как был произведен расчет необходимого размера выборки в эксперименте и что легло в основу выбора точек исследования 10-е и 120-е сутки?
2. Чем обусловлен выбор молекулярных маркеров в слюне у детей с ХБП?
3. Может ли являться выбранный для оценки в слюне у детей с ХБП перечень молекулярных маркеров основой для масштабируемой в клинике диагностической панели и одинаков ли вес отобранных маркеров для прогностической оценки формирования изменений?
4. Как Вы считаете, могут ли иметь прогностическое значение изменения остеопротогерина и ММР-8 в слюне?

Перечисленные вопросы не носят принципиального характера и не умаляют ценности проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Морозовой Наталии Сергеевны «Клинико-экспериментальное обоснование подходов к диагностике и коррекции изменений зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7 – «Стоматология», 3.3.3 –

«Патологическая физиология» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной проблемы в области стоматологии и патофизиологии — разработка новых этиопатогенетически обоснованных подходов к диагностике и лечению изменений зубочелюстной системы у детей при хронической болезни почек.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Морозовой Наталии Сергеевны соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7 Стоматология, 3.3.3 Патологическая физиология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный Медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Лямина Светлана Владимировна

« 22 » августа 2023 года.

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Телефон: 8 (495) 609-67-00; e-mail: svlvs@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук Ляминой Светланы Владимировны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк