

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент



Бутнару Д.В.

2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В.Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Морозова Наталия Сергеевна, 1974 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Московский медицинский стоматологический институт в 1997 году по специальности «Стоматология».

В 2006 г. в диссертационном совете, созданном на базе Волгоградского государственного медицинского университета, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности Стоматология на тему «Влияние атопического дерматита на клиническое состояние твердых тканей постоянных зубов и адаптационно-компенсаторные свойства ротовой жидкости».

В настоящее время работает профессором, заведующая учебной частью кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В.Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные консультанты:

Адмакин Олег Иванович - доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный Врач РФ, заведующий кафедрой детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института Стоматологии имени Е.В.Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Морозова Ольга Леонидовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек», представленного на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7 Стоматология (14.01.14

Стоматология); 3.3.3 Патифизиология (14.03.03 Патифизиология), принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Морозовой Н.С. является законченным самостоятельным научным исследованием, содержащим решение актуальной проблемы-разработки и научного обоснования новых подходов к выбору лечебно-диагностической тактики стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек на основании комплексного анализа механизмов развития, молекулярной диагностики и математического моделирования.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Хроническая болезнь почек согласно клиническим рекомендациям (2021) – персистирующее в течение трёх и более месяцев поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящим к его деструкции [Смирнов А.В. и соавт., 2021]. Стремительное развитие терминальной стадии ХБП и высокая степень инвалидизации наблюдаются у 25-60% детей с различными врождёнными и приобретёнными формами патологии почек [Talatı A.N. et al., 2019]. При этом на долю обструктивных уropатий, входящих в состав САКУТ (congenitae anomalies kidney urinary tract – врождённые анатомические аномалии почек и мочевого тракта) приходится более половины всех причин развития терминальной стадии ХБП у детей в возрасте до одного года [Murugaroopathy V. et al., 2020]. Летальность при ХБП в детской популяции в последние годы возросла на 30% [McDonald S.P. et al., 2015]. Почки – многофункциональный орган, при их повреждении следует прогнозировать ряд системных нарушений, которые зачастую и определяют исход основного заболевания [Mizutani K. et al., 2020]. Установлено, что более 90% пациентов с ХБП имеют патологию зубочелюстной системы различной степени [Velan E. et al., 2021]. Поражение всех элементов этой системы – результат не только нарушенного минерального обмена в почках, но и действия различных, экспериментально и клинически доказанных

генетических и экзогенных факторов [Агранович Н.В. и др., 2019]. Чётко определено, что именно изменения зубочелюстной системы во многом определяют качество жизни пациентов с ХБП, особенно в детском возрасте [Mizutani K. et al., 2020]. Неоднократно доказано, что OHRQoL (occlusal parameters and oral health-related quality of life – уровень здоровья полости рта) – индикатор общего состояния здоровья [Oduncuoğlu, B.F. et al., 2020]. Изменения зубочелюстной системы у этой категории пациентов обширны и включают невоспалительные, воспалительные изменения слизистой ротовой полости и костные изменения [Silva T.M.C. et al., 2019; Bover J. et al., 2020]. Развитие последних связано с изменённым химическим составом слюны, а именно высокими концентрациями в ней мочевины, креатинина, натрия, калия, хлоридов и фосфора [Mochizuki Y. et al., 2018; Kovalčíková A.G. et al., 2020]. Однако повреждение твердых и мягких тканей полости рта может быть следствием как азотемии, так и побочными эффектами лечения ХБП: ограничения жидкости, диализа, трансплантации почки [Raubenheimer E.J. et al., 2015]. Несмотря на высокую частоту встречаемости и тяжесть поражения зубочелюстной системы, значимую роль в прогрессировании основного заболевания, подавляющая часть пациентов обращается к стоматологам только на этапе трансплантации почки и/или диализа [Limeira F.I.R. et al., 2019]. 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, дифференциального диагноза, так и с позиции междисциплинарной проблемы. Однако, воспалительные процессы слизистой оболочки рта и тканей пародонта, и деструктивные поражения твёрдых тканей зубов в результате некачественной и несвоевременной санации – один из факторов риска развития неблагоприятного исхода и осложнений у детей, находящихся на

заместительной почечной терапии [Schmalz G. et al., 2020]. Доказано, что одонтогенные очаги инфекции, а также обширная кальцификация стенок артерий вследствие нарушенного минерального обмена обуславливают развитие эндартериита и эндокардита, являющихся основными причинами прогрессирующего ухудшения состояния и летального исхода у пациентов с ХБП [Yamada S. et al., 2021]. Таким образом, с одной стороны ХБП неизбежно приводит к поражению зубочелюстной системы, с другой – персистенция инфекционного процесса в этой области и минеральный дисбаланс в крови способствует дополнительному повреждению не только почек, но и других органов и тканей [Sharma L. et al., 2020]. При этом стёртость клинической картины и ограниченные возможности диагностики ранних стадий ХБП ведут к отсутствию настороженности врачей в необходимости консультирования пациентов специалистами стоматологического профиля для своевременного выявления и лечения заболеваний полости рта. Отсутствие единого алгоритма диагностики и профилактики нарушений зубочелюстной системы у детей с ХБП приводит к снижению качества жизни пациентов, высокому риску развития одонтогенных осложнений и неблагоприятных исходов. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости создания новой междисциплинарной стратегии профилактики стоматологической патологии у больных с ХБП. Для этого необходимо специальное исследование по расширению представлений о характере структурных изменений элементов зубочелюстной системы и об основных закономерностях течения воспалительных и невоспалительных процессов в тканях ротовой полости, а также сформулировать новые, патогенетически обоснованные подходы к их коррекции. Решению этой проблемы и посвящено настоящее диссертационное исследование.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автору принадлежит выбор темы научного исследования, разработка дизайна, цели и задач, а также методологического подхода к выполнению работы. Автор участвовала в выполнении экспериментальной части исследования, заборе

биоматериала и его подготовке к морфологическому анализу. Автором осуществлялись: отбор пациентов для включения в исследование, сбор анамнеза, стоматологический осмотр, постановка диагноза, выбор лечебно-диагностической тактики, анализ данных дополнительных методов обследования и проведение лечебных манипуляций, сбор слюны пациентов для специальных методов исследования. Автором лично проведены статистическая обработка и анализ полученных результатов, подготовка докладов, статей по теме диссертации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Высокий уровень достоверности результатов и обоснованность выводов исследования были обеспечены за счёт: использования в работе современных и общепринятых методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам, а также сертифицированных реактивов и оборудования; тщательного планирования каждого этапа работы, при необходимости с участием соответствующих специалистов; применения методов статистического анализа, соответствующих дизайну данного исследования; отсутствия неоднозначных результатов и их сопоставимостью с результатами других авторов; обсуждения основных положений исследования на международных и всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых российских и зарубежных научных журналах.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Определены закономерности патологических изменений околоушных слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава в отдаленном периоде у крыс с хроническим повреждением почек после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. Установлена взаимосвязь между морфологическими изменениями элементов зубочелюстной системы, повреждением почек при интраабдоминальной гипертензии различной степени и характером изменения биомаркеров воспаления в сыворотке крови крыс. Впервые проведен сравнительный анализ нарушений зубочелюстной системы у детей с ХБП и без повреждения почек. Выделены основные варианты, частота и

тяжесть их проявлений в зависимости от стадии и длительности ХБП на основе анализа данных клинического, биохимического, микробиологического и стоматологического комплекса обследования. 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 ХБП. Разработан новый персонализированный подход к оценке изменения структуры костной ткани и височно-нижнечелюстного сустава у детей с терминальной стадией хронической болезни почек на основе изменений содержания биомаркеров ангиогенеза, фиброгенеза и костной дегенерации в слюне. Впервые обосновано использование оптимизированного комплекса этапного ортодонтического лечения с применением программы ЭВМ по принятию.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Экспериментально доказано наличие морфологических воспалительных и невоспалительных изменений слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава в отдаленном периоде у крыс, перенесших ишемически-гипоксическое повреждение почек на фоне искусственно созданной интраабдоминальной гипертонии, что послужило теоретической основой для проведения углубленного клинического исследования по оценке состояния изменений зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек. Установлена возможность оценки воспалительных и невоспалительных изменений зубочелюстной системы неинвазивным методом по изменению концентраций биомаркеров воспаления, ангиогенеза, фиброгенеза в слюне. Определены критерии оценки структурных нарушений костной ткани и височно-нижнечелюстного сустава у детей с терминальной стадией хронической болезни почек на основе определения маркеров ангиогенеза (VEGF), фиброгенеза (TGF β 1), костной дегенерации (MMP8 и остеопротогерина) в слюне. Обоснован и апробирован комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и интенсивности стоматологических заболеваний у детей в

зависимости от стадии хронической болезни почек. Разработана стратегия персонализированного подхода к проведению диагностических, лечебных и превентивных мероприятий поражения зубочелюстной системы у детей с различными стадиями хронической болезни почек. Создан алгоритм по выбору тактики на этапах лечения и диспансеризации детей с патологией зубочелюстной системы на фоне хронической болезни почек различной стадии с применением программы ЭВМ. Результаты работы могут быть востребованы не только в научных целях для понимания механизмов повреждения зубочелюстной системы на молекулярном и субклеточном уровнях у детей с хронической болезнью почек различной стадии и длительности, но и могут быть использованы для создания инновационных методов диагностики, мониторинга, оценки эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В рамках данной диссертационной работы была разработана программа для ЭВМ для работы с пациентами, страдающими ХБП, позволяющая отследить зависимость между стадией ХБП, степенью развития остеодистрофии и уровнем матриксной металлопротеиназы 8 (ММП-8), что даст возможность принять решение о возможности начала комплексной стоматологической помощи (патент №2021617336 от 13.05.2021). Была создана основа в телекоммуникации для профилактики и лечения заболеваний полости рта у детей с ХБП в терминальной стадии, получающих лечение в объеме заместительной терапии.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации докторской диссертации Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» внедрены в лечебный процесс отделения Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт № 37 от 01.04.2022). Основные научные положения, выводы и рекомендации докторской диссертации Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое

обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» внедрены в учебный процесс кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии при изучении дисциплины «Детская стоматология», читаемых студентам (аспирантам) по специальности 3.1.7 Стоматология (14.01.14 Стоматология) (Акт №49 от 14.04.2022).

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» (исполнитель – Морозова Наталия Сергеевна). Выписка из протокола № 05–22 от 03.03.2022.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

3.1.7 Стоматология (14.01.14 Стоматология); 3.3.3 Патолофизиология (14.03.03 Патолофизиология).

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 10 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus), 2 патента.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России:

- 1) Мамедов, А.А., Морозова, Н.С., Морозова, О.Л., Масликова, Е.А., Еловская, А.А. Изменения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек/А.А.Мамедов, Н.С. Морозова, О.Л. Морозова, Е.А. Масликова, Е.А.Еловская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018.- Т. 97. №5. – С.104-111.

- 2) Морозова, О.Л., Ростовская, В.В., Мальцева, Л.Д., Морозова, Н.С., Бадаева, А.В., Макарова, В.Д., Сейланова, Н.Г. Диагностика острого повреждения почек с позиций молекулярной медицины/ О.Л. Морозова, В.В. Ростовская, Л.Д. Мальцева, Н.С. Морозова, А.В. Бадаева, В.Д. Макарова, Н.Г. Сейланова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. №5. - С. 128-135.
- 3) Морозова, Н.С., Мамедов, А.А., Билле, Д.С., Чертихина, А.С., Безносик, А.Р., Юрченко, П.Н., Морозова, О.Л. Стратегия введения детей с нарушениями зубочелюстной системы на фоне хронической болезни почек/ Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д.С. Билле, А.С. Чертихина, А.Р. Безносик, П.Н. Юрченко, О.Л. Морозова // Вопросы практической педиатрии. – 2021.- Т. 16. №2. С. 86-91.
- 4) Морозова, Н.С., Мамедов, А.А., Лакомова, Д.Ю., Мальцева, Л.Д., Морозова, О.Л. Отдаленные изменения зубочелюстной системы после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии / Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д.Ю. Лакомова, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова // Сеченовский вестник. Патофизиология. Экспериментальные исследования.-2021.-Т.12.№3.С.38-46.
- 5) Морозова, Н.С., Мамедов, А.А., Лакомова, Д.Ю., Мальцева, Л.Д., Морозова, О.Л., Беляева, О.Е. Современные аспекты формирования и прогрессирования фтор-ассоциированной хронической болезни почек / Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д.Ю. Лакомова, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова, О.Е. Беляева // Вопросы практической педиатрии. – 2021.Т.12. №3.С..84-91.
- 6) Морозова, Н.С. Изменения зубочелюстной системы детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова // Институт стоматологии. – 2021. №1.С.91-94.
- 7) Морозова, Н.С., Еловская, А.А. Возникновение орофациальной патологии у детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова, А.А.Еловская // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". – 2021. Т. 23. №3. С. 13-18.
- 8) Морозова, Н.С., Захарова, Н.Б., Лакомова, Д.Ю., Мальцева, Л.Д., Морозова, О.Л. Матриксная металлопротеиназа-8 и остеопротегерин в слюне детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лакомова, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова // Патогенез. – 2021.Т.19. №3.С. 62-68.

9) Морозова, Н.С., Еловская, А.А., Тимощенко, Т.В., Потрясова, А.М., Мамедов, А.А. Ортодонтическая реабилитация пациента с хронической болезнью почек после трансплантации / Н.С. Морозова, Н.Б. Захарова, Д.Ю. Лаконова, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова // Научно-практический журнал «Врач». - 2021. - №10.

10) Морозова, Н.С., Мамедов, А.А., Лаконова, Д.Ю., Захарова, Н.Б., Мальцева, Л.Д., Еловская, А.А., Морозова, О.Л. Молекулярные маркеры повреждения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек / Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, Д.Ю. Лаконова, Н.Б. Захарова, Л.Д. Мальцева, А.А. Еловская, О.Л. Морозова // Научно-практический журнал «Врач» - 2021. - №11.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus:

1) Morozova N.S., Mamedov A.A., Kogan E.A., Zakharova N.V., Yurchenko P.N., Morozova O.L. Morphological changes in salivary glands of neonatal rats after intra-abdominal hypertension. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2022; 26:518-525.

Патент:

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021617336 от 13.05.2021. Программа помощи принятия решений, применяемая у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью.

Патент на изобретение №2768462 от 24.03.2022. Способ внесения лекарственных веществ на слизистую рта у пациентов, страдающих хронической болезнью почек.

Конференции:

1) Мамедов, А.А., Морозова, Н.С., Морозова, О.Л., Масликова, Е.А. Изменения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек / А.А. Мамедов, Н.С. Морозова, О.Л. Морозова, Е.А. Масликова // Dental Forum.-2019. №4. С. 73.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) 05 марта 2020 – выступление с докладом «Особенность патологии полости рта у детей на гемодиализе, терминальной стадии ХБП» на I съезде детских стоматологов Московской области «Актуальные вопросы междисциплинарного подхода к стоматологическому лечению детей с сочетанной патологией», г. Москва
- 2) Апрель 2020 - выступление с докладом «Молекулярные маркеры в слюне у детей с повреждением почек» на Лекторском дне Института стоматологии Сеченовского университета, г. Москва.
- 3) 20-21 октября 2020 - Выступление с докладом «Особенности стоматологического статуса у детей после трансплантации почки» на XIX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, г. Москва
- 4) 05 февраля 2021 – выступление с докладом «Изменения слюнных желез крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии» на Всероссийской научно-практической онлайн видеоконференции «Актуальные проблемы патофизиологии: теоретические и клинические аспекты», г. Уфа
- 5) 31 марта 2021 – выступление с докладом «Биомаркеры слюны у детей с хронической болезнью почек» на XII Общероссийской конференции с международным участием «Неделя медицинского образования - 2021», г. Москва
- 6) 21 октября 2021 – выступление с докладом «Анализ плотности костной ткани при планировании ортодонтического лечения у детей после трансплантации почек» в рамках XX российского конгресса “Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии” с международным участием
- 7) Выступление Morozova NS, Morozova OL, Mamedov Ad A, Zaharova NB, Chugaeva UY, Kozlitina IA. Inflammatory markers in the saliva in children with chronic kidney damage undergoing hemodialysis. Конгресс «International Association of Paediatric Dentistry»

8) 27 мая 2022- выступление с докладом «Биомаркеры метаболизма костной ткани в слюне детей с хронической болезнью почек». I Конференция им. М.И. Перельмана – В.Г. Зенгера «Актуальные вопросы хирургии дыхательных путей» с международным участием в рамках X Международного междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи, г. Москва

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Морозовой Наталии Сергеевны «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7 Стоматология (14.01.14 Стоматология); 3.3.3 Патофизиология (14.03.03 Патофизиология).

Заключение принято на заседании учебно-методической конференции кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 27 чел.

Результаты голосования: «за» – 27 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 10 от 21.04.2022 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний,
Института Стоматологии имени Е.В.Боровского
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М.Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)


А.В. Севбитов