

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

д.т.н., профессор

П.В. Сенин

«02» сентября 2019 г.

### Отзыв ведущей организации

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» о научно-практической значимости диссертационной работы Колесниковой Ларисы Романовны на тему: «Формирование коморбидных ассоциаций артериальной гипертензии и болезней зубочелюстной системы в подростковом возрасте (клинико-экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 – Педиатрия, 14.03.03 – Патологическая физиология.

### Актуальность темы диссертационной работы

Особое значение в структуре современной педиатрии занимают вопросы изучения в подростковом возрасте артериальной гипертензии, которая является одним из ключевых факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что изучению данного вопроса посвящены исследования многих авторов и исследовательских коллективов, выявление новых закономерностей формирования артериальной гипертензии является актуальной темой, поскольку открывает новые возможности для профилактики этого потенциально контролируемого состояния. В свете того, что основная масса исследований данной проблемы сосредоточена на взрослых больных, особое внимание следует уделить подростковому контингенту населения, поскольку факторы высокого кардиоваскулярного риска выявля-

ются уже в этом возрасте. Характеризующие артериальную гипертензию гемодинамические нарушения имеют как общий, так и региональный характер, затрагивая, в частности, и зубочелюстную систему. По результатам современных исследований отмечено, что развитие изменений в пародонтальном комплексе в педиатрической когорте характеризуется бессимптомным, перманентным течением, что значительно затрудняет диагностику и диктует необходимость раннего выявления предикторов развития и прогрессирования парадонтопатий, а также заболеваний, отягощающих течение патологического процесса в тканях зубочелюстной системы. Однако имеющиеся на данный момент результаты исследований связи между АГ и болезнями полости рта носят противоречивый характер и не позволяют выработать согласованного мнения по изучаемому вопросу. Поэтому научная проблема, изучаемая в диссертационной работе Колесниковой Л.Р. «Формирование коморбидных ассоциаций артериальной гипертензии и болезней зубочелюстной системы в подростковом возрасте» является актуальной, а ее решение позволит выявить механизмы раннего патогенеза заболевания и помогут ответить на вопрос, когда в процессе развертывания кардиометаболического континуума формируются те или иные патологические ассоциации, что может быть важным для определения оптимального времени для проведения профилактических мероприятий.

#### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Л.Р. Колесниковой выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Глубокий анализ данных литературы и использование комплекса современных высокоинформативных методических приемов позволили диссертанту показать результаты, обладающие научной ценностью и практической значимостью. На основании полученных результатов Л.Р. Колесниковой

впервые выявлено, что в когорте подростков с артериальной гипертензией, верифицированной методом СМАД, существует значимая ассоциация данного заболевания с высокой частотой кариеса зубов и пародонтита вне зависимости от массы тела и уровня гигиены полости рта обследуемых. При этом, чем тяжелее были клинические проявления пародонтального воспаления, тем сила связи между АГ и пародонтитом была больше. Также показано, что такие факторы кардиометаболического и кардиоваскулярного риска как нарушение липидного и углеводного обмена, гипертрофия миокарда левого желудочка, гиперурикемия не имеют значимой связи с состоянием пародонта в подростковом возрасте. В то же время было установлено наличие значимых ассоциаций между состоянием пародонта и среднесуточными уровнями систолического, среднего и пульсового АД, уровнем ДАД в дневное время, а также индексами гипертензивной нагрузки САД и ДАД в течение суток. Проведенное исследование процессов региональной гемодинамики выявило, что скоростные характеристики тканевого кровотока в микрососудах имеют выраженную степень снижения при пародонтите у подростков с артериальной гипертензией. Полученные данные свидетельствуют о снижении уровня перфузии тканей кровью и ассоциированы с воспалительным процессом в пародонте.

Впервые установлено, что у подростков с диагнозом артериальная гипертензия, верифицированным методом СМАД, и наличием заболеваний зубочелюстной системы имеет место активация прооксидантных факторов и напряжение в системе АОЗ, отмечается дисбаланс в системе ПОЛ – АОЗ, с накоплением конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ, снижением активности факторов антиоксидантной защиты, а также появлением патологических зависимостей между параметрами липопероксидации и показателями, характеризующими снижение сосудистого кровотока.

Полученные данные при проведении экспериментальной части исследования выявили влияние стрессовых факторов на течение липоперекисных процессов и активность системы антиоксидантной защиты у гипертензивных

животных, а также их роль в дизрегуляции регионарного кровотока тканей зубочелюстной системы при наличии артериальной гипертензии.

Моделирование режима острого стресса у гипертензивных животных сопровождается быстрым переходом продуктов липопероксидации в конечную стадию на фоне сниженной активности в системе АОЗ (стадия тревоги) с последующим снижением факторов антиоксидантной защиты (стадия резистентности). Экспериментальное моделирование хронического стресса свидетельствует о смещении равновесия в системе ПОЛ – АОЗ в сторону прооксидантных факторов на первичном и вторичном этапах липопероксидации. При изучении структурных изменений тканей зубочелюстной системы у животных впервые выявлено, что на стадии тревоги отмечается значительное увеличение площади сосудов периодонта и пульпы, снижение площади соединительной ткани; на стадии резистентности – снижение выраженности этих реакций. При этом режим хронического стресса отличался увеличением толщины эндотелиального слоя сосудов, развитием фиброматоза и резким снижением площади, занимаемой одонтобластами.

Структура работы обладает логическим единством. Она включает в себя введение, главу «Материал и методы», главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации.

Во введении автор аргументировано отмечает актуальность выбранной темы исследования. Обзор литературы показывает, что данные, посвященные изучению ассоциации артериальной гипертензии и заболеваний полости рта, имеют незавершенный характер и требуют подробного изучения. Результаты исследований фундаментальны, имеют не только научную ценность, но и с успехом могут использоваться в клинической практике.

### **Практическая значимость исследования**

Результаты настоящей работы вносят вклад в теорию дизрегуляционных коморбидных состояний подросткового возраста. Установлено, что подростки с АГ представляют собой группу повышенного риска для формирования основных заболеваний полости рта: пародонтита и кариеса зубов. Это

оправдывает включение стоматологического осмотра с оценкой состояния пародонта и уровня гигиены полости рта как компонента синергического подхода к медицинскому сопровождению подростков с АГ, направленного на снижение кардиоваскулярного риска в долгосрочной перспективе.

Полученные данные расширяют и дополняют существующие представления о роли системы липопероксидации – антиоксидантной защиты в патогенезе заболеваний зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией, как коморбидного дисрегуляционного состояния.

Выявленные изменения в прооксидантно-антиоксидантном статусе могут являться основой для разработки рекомендаций по целенаправленному использованию препаратов антиоксидантного действия в комплексном лечении артериальной гипертензии подросткового возраста с сопутствующими заболеваниями зубочелюстной системы. Выявленные морфофункциональные изменения тканей зубочелюстной системы у подростков с артериальной гипертензией, заключающиеся в изменениях скоростных характеристик кровотока в тканях пародонта, могут служить базовой информацией для последующего мониторинга их состояния.

#### **Достоверность выводов и положений, выносимых на защиту, личный вклад автора**

Работа выполнена на базе педиатрического отделения Клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ) г. Иркутска. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования Колесниковой Л. Р., основаны на достаточном количестве фактического клинического материала: обследовано 294 подростка в возрасте от 10 до 17 лет. Верификация диагноза артериальная гипертензия была проведена с использованием метода СМАД, что позволяет считать полученные выводы надежными. Проведение экспериментальной части работы базировалось на обоснованном выборе крыс линии НИСАГ, которая характеризуется наследственной стресс-чувствительной артериальной гипертензией.

Цель исследования и поставленные для ее решения задачи сформули-

рованы четко, что позволило автору впоследствии дать на них ответы в виде выводов и практических рекомендаций. Выводы обоснованы и подтверждены фактическим материалом диссертации. Задачи исследования решены полностью.

Обоснованность вынесенных на защиту основных положений базируется на глубоком анализе литературных данных и критической оценке результатов собственного исследования. Разработанные положения, выносимые автором на защиту, всесторонне доказаны с помощью валидных методов статистического анализа. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объёмом клинического и экспериментального материала, однородностью выборки объектов исследования, использованием современных методов диагностики, сертифицированного оборудования и реактивов, теоретическим обоснованием полученных данных.

Список литературы составлен грамотно и указывает на большой объем проработанной современной отечественной и зарубежной научной литературы.

Диссертационная работа по сути изучаемой проблемы соответствует паспорту по специальностям: 14.01.08 – Педиатрия, 14.03.03 – Патологическая физиология.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, формировании базы данных, статистической обработке результатов, интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе, апробации результатов исследования, самостоятельной работе с источниками отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, оформлении текста докторской диссертации. Кроме того, проводился контроль над соблюдением дизайна исследования, осмотров пациентов, организацией забора, подготовкой к транспортировке и доставкой образцов крови в лабораторию.

По теме диссертации опубликованы 33 научные работы, из них 32 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций материалов диссертационных работ, из которых 9 работ – в ведущих зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science. Основные положения диссертации представлены на научно-практических конференциях различного уровня.

Диссертация построена по традиционному принципу и соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа иллюстрирована 42 рисунками, 31 таблицей, изложена на 272 страницах машинописного текста. Список цитированной литературы включает 487 источников, из которых 201 источник составляют зарубежные авторы.

Автореферат составлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р. 7.0,1 1-2011. Содержание автореферата достаточно полно раскрывает сущность проблемы и отражает основные положения диссертации.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет. В плане дискуссии хотелось бы получить ответ диссертанта на следующий вопрос:

1. Имеет ли по вашему мнению значение наличие избытка массы тела/ожирения и сопутствующих метаболических нарушений в развитии патологии пародонта, кариеса и других болезней зубочелюстной области у подростков с артериальной гипертензией?

2. Влияет ли эффективное лечение пародонтального воспаления на течение АГ у подростков?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Колесниковой Л.Р. на тему: «Формирование коморбидных ассоциаций артериальной гипертензии и болезней зубочелюстной системы в подростковом возрасте (клинико-экспериментальное исследование)» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 – Педиатрия, 14.03.03 – Патологическая физиология является законченной научно-квалификационной работой, в кото-

рой на основании выполненных автором исследований предложено решение научной проблемы по вопросам коморбидности ассоциированных заболеваний в подростковом возрасте, для раннего их выявления. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов, представленная диссертационная работа полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г.( с изменениями РФ № 335 от 21.04.2016г.), предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а соискатель Колесникова Лариса Романовна заслуживает присуждения звания доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 – Педиатрия, 14.03.03 – Патологическая физиология.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» от 28.08.2019 (протокол № 9 ).

Доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН, зав. кафедрой педиатрии,  
директор Медицинского института ФГБОУ ВО  
«Национальный исследовательский Мордовский  
государственный университет им. Н.П. Огарёва»  
«02» 09 2019г.



Л.А. Балыкова

РФ, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д.68.  
тел./факс: 8(8342) 321983; e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru



Л.И. Судогов

Учёный секретарь учёного совета  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Национальный исследовательский  
мордовский государственный  
университет им. Н.П. Огарёва»

Л.И. Судогов