

Отзыв

Официального оппонента доктора медицинских наук Плотниковой Ирины Владимировны на диссертационную работу Колесниковой Ларисы Романовны «Формирование коморбидных ассоциаций артериальной гипертензии и болезней зубочелюстной системы в подростковом возрасте» представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.03.03 - патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность избранной темы.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из важнейших социально-экономических и медицинских проблем не только из-за широкого распространения, но и того факта, что она является одним из главных факторов риска ишемической болезни сердца и заболеваний головного мозга. Аспекты АГ в течение многих лет волнуют не только терапевтов, но и педиатров. Уже давно не секрет, что «истоки» данного заболевания находятся в детском и подростковом возрасте. Высокая распространенность повышенного уровня артериального давления (АД) среди школьников России (2-18%) и существование возрастного трекинга данного симптома у трети обследованных свидетельствуют об актуальности проблемы. Сохраняют свою актуальность вопросы ранней диагностики АГ, ее коррекции и своевременной первичной профилактики, особенно в детском и подростковом возрасте. Несмотря на значительные достижения в этой области, остаются нерешёнными многие вопросы, в частности, аспекты высокой частоты коморбидности АГ. Если взаимосвязи АГ с ожирением, нарушениями липидного, углеводного обмена достаточно не плохо изучены, то напротив ассоциации АГ и болезней полости рта стали привлекать внимание исследователей относительно недавно. В настоящее время появились исследовательские работы, где были показаны взаимосвязи степени поражения парадонтального комплекса с рядом социально значимых заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкопатология, сахарный диабет, остеопороз (Папапанову П.Н., 2013 Lochart

P.V. et al.,2012, Al' Zoman H.,2014). Рядом исследователей было предложено рассматривать пародонт, как орган-мишень ремоделирования при АГ. Сосудистое русло пародонта, вследствие обильной васкуляризации тканей, очень остро реагирует на малейшие изменения сосудистых показателей. Исследования в этом направлении позволили установить, что значительное влияние на формирование воспалительно-дистрофического процесса в пародонте у больных гипертонической болезнью оказывают нарушения именно в системе микроциркуляции. С другой стороны накапливаются данные о том, что наличие воспаления в пародонте влияет на риск формирования ССЗ в течение жизни (Lacorino M., 2009, Zeigler C et al., 2015). Так, в работе Iwashima Y. с соав. (2014) было показано, что при обследовании 1643 респондентов, не имевших ССЗ, изменение показателей пародонтального статуса ≥ 3 увеличивает риск развития АГ в 1,82 раза.

Следует отметить, что большинство работ, посвященных изучению связи АГ и стоматологического здоровья, было выполнено во взрослой популяции, что затрудняет интерпретацию выявленных взаимосвязей в связи с тем, что у взрослого человека начинают проявлять себя многочисленные сопутствующие патологии. Особенно актуально проведение исследования в подростковой популяции, ведь именно этот возрастной период характеризуется мощной гормональной перестройкой, появлением новых нейрогуморальных регуляций, что часто сопровождается функциональными нарушениями различных органов и систем. Известно, что формирование факторов риска многих заболеваний, в том числе и АГ, происходит именно в этом возрастном периоде. Немаловажный факт - по результатам современных исследований развитие изменений в пародонтальном комплексе в детском и подростковом возрасте характеризуется бессимптомным, перманентным течением, что затрудняет диагностику и диктует необходимость раннего выявления предикторов развития и прогрессирования, как пародонтопатий, так и заболеваний, отягчающих течение патологического процесса в тканях зубочелюстной системы.

Представленная работа соответствует современным тенденциям в изучении АГ в детском возрасте, верификации наиболее значимых факторов риска развития заболевания. Полученная информация представляется весьма актуальной как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация Колесниковой Л. Р. написана в традиционном стиле и оформлена согласно требованиям ГОСТ 7.0.11-2011. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждена достаточным количеством исследуемых пациентов и экспериментальных животных с последующим использованием грамотного статистического анализа, правильно поставленными задачами, а также применением современных методов клинической и лабораторной диагностики. Представленные в диссертации Колесниковой Л.Р. результаты, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам проведенного исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации подтверждаются достаточным количеством материала. В клиническом разделе – это были 113 подростков с АГ и 84 здоровых обследуемых группы контроля. В экспериментальном фрагменте работы исследования были проведены на достаточном количестве молодых половозрелых крыс-самцов нормотензивной линии WAG и стресс-чувствительной гипертензивной линии НИСАГ. Статистическая обработка результатов исследования осуществлена с помощью современных программ STATISTICA версии 7.0 компании Stat-Soft, Inc (США).

Научная новизна данных, представленных в диссертации Колесниковой Л.Р., заключается в том, что впервые у подростков с АГ была выявлена ассоциация данного заболевания с высокой частотой кариеса зубов и пародонтитом вне зависимости от массы тела и уровня гигиены полости рта

обследуемых. При этом автором было показано, что чем тяжелее были клинические проявления пародонтального воспаления, тем более значимой была связь между АГ и пародонтитом.

Автор обнаружил значимые ассоциации степени поражения пародонта, как со средними показателями уровня систолического и диастолического АД в различные временные промежутки, так и с показателями индекса гипертензивной нагрузки АД в течение суток. При этом автор показал, что ухудшение состояния пародонта было взаимосвязано с более высоким показателем уровня АД в суточном цикле.

Несомненно, что приоритетными являются данные о том, что при пародонтите у подростков с АГ скоростные характеристики тканевого кровотока в микрососудах уменьшаются, что свидетельствует о снижении уровня перфузии тканей кровью.

Колесниковой Л.Р. было доказано, что у подростков с АГ и заболеваниями пародонта нарастает дисбаланс в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ)- антиоксидантной защиты (АОЗ) с накоплением конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ, снижением активности факторов АОЗ, а также появлением патологических зависимостей между параметрами липопероксидации и показателями, характеризующими снижение сосудистого кровотока.

Впервые автором была разработана концептуальная схема патогенетической роли АГ в формировании основных коморбидных ассоциаций с заболеваниями зубочелюстной системы (на примере пародонтита) в подростковом возрасте.

Значимая часть работы представлена экспериментальным разделом, где автором впервые в эксперименте было показано влияние острого и хронического стресса на течение липоперекисных процессов и активность антиоксидантной защиты у гипертензивных животных и их роль в дисрегуляции регионарного кровотока тканей зубочелюстной системы. Колесникова Л.Р. представила убедительные данные о том, что острый стресс

сопровождался быстрым переходом продуктов липопероксидации в конечную стадию с постепенным снижением активности в системе АОЗ от стадии тревоги к стадии резистентности. Напротив, хронический стресс на первичном и вторичном этапах липопероксидации сопровождался смещением равновесия в системе ПОЛ – АОЗ в сторону прооксидантных факторов при этом отсутствовали накопления токсичных конечных метаболитов и не было зарегистрировано значительной активации не ферментативного звена системы АОЗ.

Практическая ценность работы определена тем фактом, что подростки с АГ представляют собой группу повышенного риска для формирования основных заболеваний полости рта: пародонтита и кариеса зубов и оправдывает у этой категории пациентов включение стоматологического осмотра с оценкой состояния пародонта и уровня гигиены полости рта.

Выявленные автором изменения в прооксидантно-антиоксидантном статусе могут быть основой для разработки рекомендаций по целенаправленному использованию препаратов антиоксидантного действия в комплексном лечении АГ подросткового возраста с сопутствующими заболеваниями зубочелюстной системы.

Выявленные морфофункциональные изменения тканей зубочелюстной системы у подростков с АГ могут служить основой для динамического наблюдения их состояния.

Автором предложен усовершенствованный алгоритм диагностики и ведения подростков с АГ, где добавлен осмотр стоматолога с последующим обязательным диспансерным наблюдением у этого специалиста. Я считаю, что эти изменения в наблюдении детей и подростков с АГ должны быть внесены в современные рекомендации по диагностике и лечению АГ в детском возрасте, т.к. автор в своем исследовании получил убедительные данные по ассоциации АГ и заболеваний зубочелюстной системы.

Содержание диссертации, её завершённость и публикации.

Объем диссертации Колесниковой Л.Р. составляет 272 страницы. Текст иллюстрирован 31 таблицей и 42 рисунками. Работа состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, 5 глав результатов собственных наблюдений и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и указателя литературы.

Следует отметить достаточное количество литературных источников из 487 наименований, оформленных по ГОСТу, из которых 287 -представлены отечественной литературой и 200 – зарубежной. Стоит отметить легкодоступный для понимания стиль изложения материала, аккуратность в оформлении работы. Замечаний к автореферату нет, он соответствует основному содержанию диссертации.

В главе **«Введение»** автором раскрыта актуальность представленной диссертационной работы, корректно сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Положения, выносимые на защиту, соответствуют основным результатам работы.

В первой главе «Обзор литературы» обобщены и проанализированы современные данные о закономерностях и механизмах формирования АГ у детей и подростков, сделаны акценты на наиболее актуальных нерешенных вопросах в этой области. Автор подробно представил информацию о роли процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе АГ. Далее автором представлены литературные данные об особенностях стоматологического статуса больных с АГ и ассоциациях данного синдрома с поражением пародонта. В завершении данной главы автор обосновывает необходимость комплексного подхода к изучению АГ в подростковом возрасте, ассоциированных с заболеваниями пародонта, что, несомненно, окажет существенное влияние на профилактику и лечение, как стоматологических заболеваний, так и явиться действенной мерой

по предупреждению и снижению риска формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Хорошее впечатление оставляет и вторая глава диссертации, посвященная **материалам и методам исследования**. В данной главе представлен дизайн исследования, состоящий из двух разделов – клинического и экспериментального. Выбранные диссертантом методы исследования современные, разнообразны и адекватны целям и задачам исследования.

Следующие пять глав диссертационной работы посвящены изложению результатов собственных исследований и их обсуждению.

В третьей главе дана подробная общеклиническая характеристика и оценка состояния соматического здоровья обследованных подростков. Большое внимание уделено всесторонней оценке стоматологического здоровья пациентов изучаемых групп. Автор акцентировал внимание на том, что в группе пациентов с АГ частота встречаемости основных стоматологических заболеваний статистически значимо превышает таковую у подростков с нормальным уровнем АД. Еще один подраздел данной главы посвящен изучению ассоциаций АГ и факторов кардиоваскулярного и кардиометаболического риска с заболеваниями пародонта. Диссертант выявил значимые взаимосвязи степень тяжести пародонтита у подростков с АГ только с рядом показателей АД по данным суточного мониторинга АД. Следует отметить, что в подростковом возрасте состояние пародонта не имело значимых ассоциаций с другими факторами кардиоваскулярного риска. Напротив, по данным литературы, во взрослой популяции такие ассоциации были выявлены, например, с показателями углеводного, липидного обменов. На основании полученных данных автор считает, что для подростков с АГ целесообразно разрабатывать дополнительные профилактические мероприятия, направленные на предупреждение появления и прогрессирования имеющихся стоматологических заболеваний.

В четвертой главе собственных результатов автор дал подробную характеристику состоянию региональной гемодинамики зубочелюстной

системы у подростков с АГ в зависимости от степени поражения пародонта. Так было показано, что у подростков с АГ скоростные характеристики тканевого кровотока в микрососудах пародонта имели более выраженную степень падения, что свидетельствовало о снижении уровня перфузии тканей кровью и было связано с воспалительными изменениями в этой области. Стоит отметить доступный для понимания и логичный стиль обсуждения, строгую его последовательность согласно результатам.

В пятой главе «Параметры системы липопероксидации антиоксидантной защиты у подростков с АГ и сосудистыми нарушениями зубочелюстной системы и их взаимосвязь с состоянием регионального кровотока» автор привел убедительные данные о том, что у подростков с верифицированным диагнозом АГ происходит активация прооксидантных факторов и напряжение в системе антиоксидантной защиты, что скорее всего, может быть обусловлено активацией глюкокортикоидной функции надпочечников. Далее в высокоинформативных таблицах автор приводит статистические данные о прогрессировании окислительного стресса на фоне недостаточности антиоксидантной защиты у пациентов с АГ с воспалительными заболеваниями пародонта. Кроме того, у пациентов с АГ и воспалительными заболеваниями пародонта было выявлено значительное снижение максимальной величины скорости кровотока в систолу, которая является одним из важнейших показателей функционирования как макро-, так и микрососудов пародонта. Обращает на себя внимание тот факт, что при сниженных значениях показателя скорости кровотока в этой группе пациентов отмечается повышение значения конечных ТБК-продуктов ПОЛ и снижение уровня активности супероксиддисмутазы (СОД). Известно, что даже небольшое снижение активности СОД является важным сигналом о сдвиге метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов.

В конце данной главы автор привел данные взаимосвязей между компонентами сосудистого русла пародонта и показателями системы ПОЛ-АОЗ у больных с АГ и заболеваниями зубочелюстной системы и групп сравнения

используя различные статистические подходы. Полученные данные последовательно отражают решение задач исследования, представлены достаточным количеством таблиц.

В пятой и шестой главах представлены результаты экспериментального раздела работы. В шестой главе диссертант провел анализ системы липопероксидации антиоксидантной защиты у нормотензивных и гипертензивных крыс и ее изменений при моделировании различных режимов стрессорного воздействия, результаты которых легли в основу одного из положений научной новизны, о котором было сказано выше. В седьмой главе дана подробная морфологическая характеристика зубочелюстной системы у нормотензивных и гипертензивных крыс в зависимости от стадий стресс-реакций и режимов стрессорного воздействия. Данная глава хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками.

Глава «**Заключение**» посвящена описанию и обсуждению наиболее важных результатов диссертации, на основании которых в последующем сформулированы девять выводов. Они полностью отвечают задачам исследования. На возможность применения результатов исследования в практическом здравоохранении указывают практические рекомендации.

По теме диссертационной работы Колесниковой Л.Р. опубликовано 33 научных работы, из них 32 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций материалов диссертационных работ, из которых 9 работ в зарубежных рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science. Результаты диссертации обсуждены и доложены на научно-практических конференциях международного, всероссийского и регионального уровней. Важность научных положений и практических рекомендаций подтверждается их внедрением в практическое здравоохранение – в работу ОГАУЗ «Иркутской городской детской стоматологической поликлиники», в клинику ФГБНУ «Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Кроме того, материалы работы внедрены в учебный процесс кафедр

нормальной физиологии, патологической физиологии с курсом клинической лабораторной диагностики, стоматологии детского возраста, терапевтической стоматологии, педиатрии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России и кафедры стоматологии и оториноларингологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Диссертация Колесниковой Л.Р. соответствует паспорту и формуле специальности 14.01.08 – педиатрия (медицинские науки):

-Рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка (п.1);

-Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста (п.2);

- Обмен веществ у детей. Микронутриентная недостаточность (п.4);

- Внутренние болезни у детей (п.6)

и специальности 14.03.03 - патологическая физиология (медицинские науки)

- Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний (п.2);

- Изучение состояния реактивности организма, т. н. комплекса его видовых, половых, возрастных, конституциональных и индивидуальных особенностей, определяющих характер его реагирования на раздражители (п.6)

Принципиальных замечаний к работе нет.

Вместе с тем, хотелось бы услышать мнение автора по следующим вопросам:

1. В своей работе Вы обнаружили, что у подростков с АГ чаще встречаются заболевания пародонта, в то же время вы пишете о том, что количество подростков, как в группе контроля, так и в группе с АГ сопоставимо по

наличие факторов риска развития этого заболевания. Какие это факторы риска и может ли педиатр в своей работе использовать их для раннего выявления заболеваний пародонта?

2. Как Вы можете объяснить следующие ассоциации - во взрослой популяции у большинства больных с АГ были выявлены значимые взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта с повышенным уровнем диастолического АД, а у подростков эти взаимосвязи гораздо шире и затрагивают не только повышенные уровни систолического и диастолического АД, но и индексы гипертензивных нагрузок этих же показателей?

3. Хотелось бы услышать Ваше мнение о необходимости внесения поправок в диспансеризацию (по выявлению стоматологической патологии), как здоровых, так и больных детей и подростков с соматической патологией.

4. Что, все-таки, по Вашему мнению, является первичным в развитии патологического процесса (в рамках проведенного исследования) - АГ или заболевания зубочелюстной системы?

Хотелось бы остановиться на ряде замечаний не принципиального характера

В разделе «Содержание» автор только 4 главу назвал «Результаты собственных наблюдений и их обсуждение», несмотря на то, четыре оставшихся тоже являются таковыми. Я считаю, что это оформительская недоработка.

Второй пункт научной новизны, указанный в диссертационной работе, не совпадает с этим же пунктом, указанным в автореферате. В автореферате он представлен не полностью – техническая погрешность.

В дизайне обследования, представленном как в диссертации, так и автореферате, на одной странице дважды повторяются абсолютно одинаковые критерии включения пациентов групп контроля и пациентов с АГ, при этом критерии исключения представлены в одном варианте, поэтому изначально не совсем понятно, к какой задаче исследования критерии включения относятся.

В дальнейшем, при работе над диссертацией, все становится ясным и понятным.

В таблице 6 (стр. 72) в наименовании раздела таблицы фигурирует критерий достоверности Манна –Уитни, а в представленных результатах таблицы помимо этого критерия есть показатели и χ^2 , это нужно было указать в шапке таблицы.

Есть ряд стилистических замечаний, в ряде случаев хотелось бы увидеть ссылки на литературные источники. Например, на стр. 102 автор пишет «Наши данные согласуются с рядом исследований, свидетельствующих о тесной взаимосвязи заболеваний пародонта и АГ», ссылок на этих авторов нет, а они там были бы уместны.

Заключение написано в целом хорошо, отражает все основные этапы работы, но воспринимается тяжело. Не приведен ни один количественный параметр, нет ни одной ссылки на литературный источник, хотя автор пишет об уже известных достижениях в изучаемой области. Возможно, автор не хотел повторяться о том, что уже приводил в цифровом варианте.

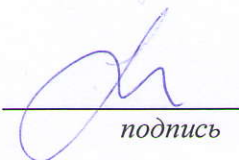
Отмеченные недостатки не снижают качество выполненного исследования и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Заключение. Диссертация Колесниковой Ларисы Романовны на тему «Формирование коморбидных ассоциаций артериальной гипертензии и болезней зубочелюстной системы в подростковом возрасте» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08-педиатрия и 14.03.03 - патологическая физиология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по установлению патогенетических основ формирования коморбидных ассоциаций артериальной гипертензии и болезней зубочелюстной системы в подростковом возрасте и оптимизированы подходы к диагностике и профилактике этих заболеваний.

Работа соответствует современным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановление Правительства Российской Федерации от 24 09. 2013 г. № 842 (в редакции 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08-педиатрия и 14.03.03- патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,
заведующая отделением детской
кардиологии
Научно-исследовательского
института кардиологии
Федерального государственного
бюджетного научного
учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии
наук» (Томский НИМЦ)



подпись

Плотникова Ирина
Владимировна

12.08.2019г.


Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012,
тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-82-39
www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Подпись

Плотниковой И.В.

заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

12.08.2019

дата