

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента  
Авраамовой Ольги Георгиевны на диссертацию Лукашевич Инессы  
Константиновны на тему: «Повышение эффективности профилактики  
кариеса зубов у женщин в период беременности», представленную к  
защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки)**

### **Актуальность темы научного исследования.**

Профилактика кариеса зубов является одной из актуальнейших проблем современной стоматологии, так как, несмотря на многочисленные исследования в этой области, заболевание по-прежнему широко распространено в популяции и не имеет тенденции к снижению, а эффективность предлагаемых на сегодняшний день методов и средств профилактики порой оказывается недостаточной.

При этом беременные женщины входят в группу самых высоких рисков возникновения кариеса. Так, даже при физиологическом течении беременности распространённость кариеса зубов составляет 91,4%, а поражение ранее интактных зубов встречается у 38% беременных пациенток. Вместе с тем, стоматологическое здоровье человека во многом закладывается именно в период внутриутробного развития и зависит от здоровья будущей матери. Особо следует подчеркнуть трудность прогнозирования кариеса во время беременности, выявления предрасположенности или устойчивости зубной эмали к действию кариесогенных факторов полости рта. В этой связи разработка и научное обоснование новых подходов к диагностике, прогнозированию и своевременной профилактике кариеса у беременных продолжают оставаться актуальными.

Эволюция учения о кариесе зубов ставит перед стоматологией новые задачи, обосновывая необходимость расширения и углубления исследований,

касающихся изучения строения самого субстрата, на который направлены профилактические воздействия, - зубной эмали. В настоящее время известно, что развитие кариеса зависит не только от экзогенных факторов (гигиены полости рта, видового состава микрофлоры зубного налёта, свойств ротовой жидкости, характера питания и т.д.), но и от устойчивости зубной эмали, обусловленной её физико-химическим строением. Актуальность диссертационного исследования Лукашевич И.К. определяется недостаточной изученностью начальных, пусковых механизмов заболевания.

Хорошо известно, что при кариесе зубов существует наследственная предрасположенность. Однако, до сих пор эти факторы недостаточно изучены. Приоритетным направлением данного диссертационного исследования является изучение генетических факторов предрасположенности к кариесу у женщин во время беременности. Генетическую обусловленность кариеса у беременных автор предлагает рассматривать с позиций наследуемости типа строения, количественного и качественного соотношения апатитов, физико-химических и морфологических особенностей зубной эмали, что, в свою очередь, определяется мутациями гена калликреина-4, играющего ведущую роль в замещении белковой матрицы на минералы и формировании правильной организации кристаллов апатитов.

С позиций вышесказанного диссертационная работа Лукашевич И.К. является своевременной и актуальной.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.**

Диссертационная работа «Повышение эффективности профилактики кариеса зубов у женщин в период беременности» выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России и соответствует паспорту научной специальности 14.01.14 – стоматология.

**Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

В процессе выполнения работы проведено комплексное многоуровневое изучение (клиническое, электрометрическое и лабораторное) эффективности различных средств профилактики кариеса у беременных.

Установлены взаимосвязи между реализацией кариеса зубов у беременных различного возраста с полиморфизмом гена калликреина-4, являющимся основным ферментом стадии созревания зубной эмали, в мутационных точках G2664153A и G2142A. Кроме того, было изучено влияние ротовой жидкости, как среды, окружающей зубы, на процессы реализации кариеса зубов с определением вероятностной оценки влияния параметров ротовой жидкости и её осадка на интенсивность кариеса.

Автором проведено клинико-лабораторное сравнение эффективности различных популярных средств профилактики, в результате чего обоснован выбор оптимального средства профилактики кариеса у беременных – аппликационное нанесение трёхкомпонентного кальций-фтор-фосфат-содержащего геля. Проведённый последовательный статистический анализ изменений клинико-лабораторных показателей гомеостаза полости рта у данного контингента в динамике подтверждает максимальную профилактическую эффективность применения трёхкомпонентного кальций-фтор-фосфат-содержащего геля в качестве средства профилактики кариеса у беременных.

**Значимость для науки и практики результатов, полученных автором.**

Предложен принципиально новый подход к прогнозированию кариеса зубов и назначению средств профилактики у беременных с учетом результатов анализа полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных

точках G2664153A и G2142A, оказывающего существенное влияние на процессы минерализации эмали в стадию её созревания.

Обоснован выбор оптимального средства профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста – трёхкомпонентный кальций-фосфат-фтор-содержащий гель, аппликационное применение которого обеспечивает отсутствие прироста интенсивности кариеса зубов, как в течение всего периода беременности, так и через год после её завершения. Как итог – разработан и успешно апробирован протокол индивидуального обследования беременной женщины или женщин на этапе планирования беременности, обеспечивающий персонифицированный подход в назначении средств профилактики кариеса и увеличивающий, тем самым, эффективность профилактических процедур.

Разработаны методические рекомендации «Обоснование выбора средств профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста» для врачей-стоматологов, врачей акушеров-гинекологов женских консультаций, слушателей кафедр ДПО медицинских ВУЗов, врачей, клинических ординаторов, утвержденные Министерством здравоохранения Омской области.

По результатам исследования получен патент на изобретение № 2639478 «Способ оценки прогноза кариеса зубов путём анализа полиморфизма гена каллектрина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови» от 18.07.2016 и 10 свидетельств о государственной регистрации баз данных.

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы врачей-стоматологов женской консультации БУЗОО «ГКПЦ» г. Омска, БУЗОО «ГСП №2» г. Омска и стоматологического отделения БУЗОО «ГП №10» г. Омска, а также включены в процесс обучения студентов на кафедре детской и терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ и на кафедре детской стоматологии и ортодонтии

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ.

Теоретическая значимость диссертации заключается в получении новых сведений, расширяющих существующие теоретические представления о повышении эффективности оказания первичной профилактической помощи беременным в Омском регионе, вносит вклад в решение задач по снижению стоматологической заболеваемости беременных Омского региона.

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

Цель исследования, поставленная автором, вытекает из актуальности проблемы и направлена на повышение эффективности профилактики кариеса у женщин во время беременности путём подбора оптимального средства профилактики с учётом полиморфизма гена калликреина-4. Все задачи направлены на достижение результативной профилактики кариеса зубов у беременных, разработку критериев оценки эффективности используемых профилактических средств. Цель и задачи настоящего исследования логичны, выводы полностью соответствуют поставленным задачам, положения, выносимые на защиту, научно аргументированы. Практические рекомендации обоснованы и выполнимы.

Исследование проведено на достаточном количестве клинического материала. Так, автором было проведено углублённое стоматологическое обследование 322 беременных и 261 женщины, составляющих группу сравнения, ранжированных по возрасту. Оценка стоматологического статуса проводилась по трём исследовательским точкам: во II и III триместрах беременности, а также по истечении одного года после первичного курса кариеспрофилактики.

Лабораторная часть диссертационного исследования выполнена на 267 пробах ротовой жидкости и 149 образцах венозной крови беременных женщин, полученных для молекулярно-генетического исследования, которое

проводилось на базе молекулярно-генетической лаборатории академического центра патологической анатомии ОмГМУ.

Кратность курсов профилактики соответствовала общепринятым для каждого используемого средства рекомендациям. Оценка эффективности используемых средств профилактики кариеса также проводилась по трём временным исследовательским точкам. До и после курсов профилактики изучалась электропроводность зубной эмали.

Репрезентативный объем проведенных исследований позволил провести адекватный анализ и современную статистическую обработку полученных результатов. Степень достоверности выводов и рекомендаций определяется применением современных методологических подходов при проведении исследования, включая молекулярно-генетические исследования.

Автореферат соответствует требованиям и полностью отражает содержание диссертации.

Работа широко представлена научной стоматологической общественности. По теме исследования опубликованы 18 научных статей, из них 10 – в изданиях, рекомендуемых экспертным советом ВАК, 2 – в журналах международной базы цитирования Scopus.

Особую научно-практическую ценность исследования отражают патент на изобретение «Способ оценки прогноза кариеса зубов путём анализа полиморфизма гена каллектрина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови» и 10 свидетельств о государственной регистрации баз данных.

Изданы методические рекомендации, утверждённые на уровне Минздрава Омской области.

Таким образом, четкая постановка задач исследования, обоснованный выбор методов исследования, большой фактический материал, умело проанализированный и обработанный с помощью современных методик статистической обработки, позволяют считать результаты исследований Луккашевич И.К. научно обоснованными и достоверными.

Исследование показало, что максимальный кариесостатический эффект при использовании трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля достигается у беременных женщин – носительниц нормального аллеля G и генотипа G/G. В этой связи перед назначением средства профилактики кариеса у беременной женщины, а также у женщин на этапе планирования беременности автор рекомендует включение в схему обследования определение полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A.

С целью эффективной первичной профилактической помощи беременным Омской области дальнейшие кариеспрофилактические мероприятия у женщин во время беременности целесообразно проводить с учётом фенотипа гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A. В случае преобладания патологического аллеля A над нормальным аллелем G более, чем на 30% в качестве средств профилактики кариеса рекомендованы однократные аппликации во II триместре беременности трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля. В остальных случаях помимо трёхкомпонентного геля, допустимо использование «Эмаль-герметизирующий ликвида» по классической методике Knappwost во II и III триместрах беременности.

У беременных в возрасте старше 30 лет с преобладанием патологического аллеля A над аллелем G гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A, рекомендовано увеличить кратность аппликаций трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля до 1 раза в месяц, начиная с 13 недели беременности.

Для оптимальной работы врачей-стоматологов женских консультаций изданы методические рекомендации, утверждённые на уровне Министерства здравоохранения Омской области «Обоснование выбора средств профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста», которые кроме того могут быть использованы врачами акушерами-гинекологами

женских консультаций, слушателями кафедр ДПО медицинских ВУЗов, врачами - клиническими ординаторами.

### **Оценка содержания и завершенность работы.**

Диссертация изложена на русском языке объемом 161 странице страницы компьютерного текста, цифровые результаты представлены в 37 таблицах, работа проиллюстрирована 26 рисунками.

В первой главе представлен подробный анализ современной литературы, посвященной проблемам профилактики кариеса у беременных, а также имеющемуся на сегодняшний день Российскому и зарубежному опыту молекулярно-генетической профилактики кариеса зубов. Автор демонстрирует свою эрудицию и теоретическую подготовку по изучаемому вопросу.

Во второй главе подробно описаны объекты и методы исследования, сроки и группы наблюдения, методики.

Третья глава представлена результатами подробного клинического и лабораторного анализа стоматологического статуса беременных женщин различного возраста, проживающих на территории Омской области, а также выявленных молекулярно-генетических факторов риска развития кариеса.

Четвёртая глава посвящена сравнительному анализу эффективности наиболее часто используемых средств профилактики кариеса и клинко-лабораторному обоснованию оптимального средства профилактики кариеса у беременных.

Заключительная глава отражает основные положения диссертационной работы. Автор анализирует полученные результаты, обосновывает целесообразность внедрения их в практику. Выводы и практические рекомендации обобщают итоги работы, отражают основное содержание диссертации, дают четкие рекомендации по использованию их в практической деятельности врача-стоматолога.



### **Замечания по диссертационной работе.**

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако, отмечается незначительная перегруженность работы табличным материалом, что несколько не умаляет достоинств проведенного исследования.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы, на которые хотелось бы получить ответы:

1. Вы проводили курс кариеспрофилактики и получили статистически значимое улучшение показателей электропроводности в III триместре беременности. Почему, несмотря на эти результаты, у женщин с полиморфизмом А/А гена каллекреина-4 по истечении года наблюдения отмечается увеличение показателя КПУП и темп прироста кариеса при использовании в качестве средства профилактики «Эмаль-герметизирующего ликвида»?

2. Существуют ли противопоказания к применению у беременных кальций-фтор-фосфат-содержащего геля?

3. Почему Ваш выбор остановился на «Эмаль-герметизирующем ликвиде»? Согласно предложенному Вами алгоритму, возможно ли использовать у беременных аналогичные средства?

### **Заключение**

Диссертация Лукашевич Инессы Константиновны на тему: «Повышение эффективности профилактики кариеса зубов у женщин в период беременности», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Горбуновой Ирины Леонидовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи для науки и практики стоматологии – повышение эффективности профилактики кариеса у беременных женщин. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация Лукашевич И.К. соответствует требованиям, установленным пунктом 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Лукашевич И.К. заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.14 «Стоматология».

Официальный оппонент  
Заведующая отделом профилактики  
ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ»  
Минздрава России  
д.м.н., доцент

Подпись д.м.н., доцента Авраамовой О.Г. заверяю.  
Ученый секретарь  
ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России  
к.м.н.



*О.Г. Аврамова*  
О.Г. Аврамова

*И.Е. Гусева*  
И.Е. Гусева

*19.04.2021.*

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
119021, г. Москва, адрес ул. Тимура Фрунзе, д. 16,  
телефон: +7 (499) 246-09-73, e-mail: [cniis@cniis.ru](mailto:cniis@cniis.ru)  
<http://www.cniis.ru>