

ДО
НАУЧЕН ОТДЕЛ НА МУ- ПЛОВДИВ
И ЧЛЕНОВЕТЕ НА НАУЧНОТО ЖУРИ
НАЗНАЧЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р - 785 –
27.05.2020 г

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ПЛОВДИВ
Вх. № *Р-785* / 1.0. -05- 2020 г.

Приложено представям: РЕЦЕНЗИЯ

За защита на Дисертационен труд за придобиване на научна степен
“Доктор на науките” в област висше образование 7. Здравеопазване и
спорт, професионално направление 7.2. Стоматология и научна
специалност “Дентална клинична алергология “

РЕЦЕНЗЕНТ: проф. д-р Методи Захариев Абаджиев, дмн
Ръководител Катедра
„Клиника на протетичната дентална медицина”,
Факултет по дентална медицина, МУ-Варна,

Адрес и контакти:
Факултет по дентална медицина
бул. ”Цар Освободител” 150
гр. Варна 9000
e-mail: abaimplant@abv.bg
GSM 0878656606

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Методи Захариев Абаджиев, дмн
Ръководител катедра „Клиника на протетичната дентална медицина
ФДМ, МУ – Варна

Относно: Дисертационния труд на д-р Мариана Петрова Цекова-Янева, дм
за придобиване на Научна степен „Доктор на науките”
на тема: **„ЛЕЧЕНИЕ НА СЕНСИБИЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ С
БИОПОНОСИМИ ДЕНТАЛНИ МАТЕРИАЛИ”**

I. Представяне на процедурата

Настоящата рецензия е изготвена въз основа на Заповед № Р - 785 – 27.05.2020 г. на Ректора на МУ – Пловдив проф. д-р М.Мурджева, дм и на основание чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ, предварително обсъждане на катедрен съвет на катедра „Образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия, (пр. №6 от 15.10.2019г.) и протокол от Факултетен съвет на ФДМ-МУ-Пловдив №7 от 05.11.2019г.)

Определя се състав на Научно жури във връзка със защита на дисертационен труд от д-р Мариана Петрова Цекова-Янева д.м. за придобиване на научна степен “Доктор на науките” на тема: **„ЛЕЧЕНИЕ НА СЕНСИБИЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ С БИОПОНОСИМИ ДЕНТАЛНИ МАТЕРИАЛИ”** в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.2. Стоматология и научна специалност „Дентална клинична алергология”.

II. Биографични данни

Д-р Мариана Цекова-Янева завършна 1993 г. полувисшия медицински институт “Йорданка Филаретова” – София

Висше образование по дентална медицина завършва през 2004 г. в МУ-София, Факултет по дентална медицина, - Специализира дентална клинична алергология в Националния център по заразни и паразитни болести. Между 2009 г. и 2013 е последователно хонорован асистент, редовен докторант и главен асистент към катедра „Образна и орална диагностика“ ФДМ при МУ – София, 2011 г. придобива ОНС „Доктор” с дисертационен труд на тема „Диагностика и санация на одонтогенни огнища. Промени в хуморалния и клетъчен имунитет“

Д-р Мариана Цекова-Янева посочва в документите за защита участие в: 5 учебника и монографии, 14 научни публикации.

Д-р Мариана Цекова-Янева членува в БЗС, ССБ, ИМАБ, БДА.

III. Дисертационен труд

Дисертационният труд се състои от 317 страници и е онагледен с: 45 таблици, 80 фигури и 3 приложения. Библиографията включва 393 литературни източника, от които 29 на кирилица и 364 на латиница.

1. Актуалност на проблема

Свърхчувствителността към денталните медикаменти и материали е изследвана многократно и категорично доказана както в българската, така и в световната специализирана литература. Съвременното развитие на биотехнологиите естествено намира място във всички сфери на медицината. Въведени са нови технологии, които дават възможност за създаването на нови биоматериали за приложение в денталната медицина и то предимно при пациенти с изява на алергични болести. Д-р Мариана Цекова-Янева разглежда подробно проблема с денталното лечение на сенсibiliзирани пациенти и материалите, подходящи за употреба в различните дентални специалности, тъй като все още контактната алергична реакция към новите дентални материали е слабо проучена. Не е установено и каква част от алергичните реакции са всъщност алергични, псевдоалергични, токсични, токсоалергични или др. Няма и специфични патогномонични клинични белези за интраорална контактна алергия при приложение както на класическите, така и на новосъздадените дентални материали. Всичко горе изброено, **определя актуалността и необходимостта на такава дисертационна разработка с цел изучаването на видовете материали, подходящи за дентално лечение на сенсibiliзирани пациенти.**

2. Библиографска справка и обзор

Библиографската справка обхваща 393 автора, 29 на кирилица и 364 на латиница. Като 14% от източниците са след 2015г. Този тип подреденост на литературната справка показва много добра информираност и задълбочено познаване на проблема.

Литературния обзор започва с лигавичната имунна система, като детайлно разглежда имунния отговор на организма. Диференцирани са неспецифичния (естествен имунитет) и специфичния имунитет (специализирана лигавична имунна система) Проследява се същността на проблема свързан със специфичния и неспецифичния имунен отговор на организма. Отчита се особеността на клетъчно-медиерания имунен отговор. Описани са основните сенсibiliзиращи агенти в денталната

медицина и възможните типове алергични реакции. Посочват се проблемите, произтичащи от поляризирането на имунния отговор. Разгледани са клиничните прояви на всички видове алергични реакции след сенсбиизация с дентални материали. Аналитично са изяснени диагностичните методи и лечебния подход, както и профилактиката при сенсбилизирани пациенти. Дефинирани са понятия като „биосъвместимост” и „биоматериал”. Подробно са описани прилаганите диагностични методи за всички основни групи дентални материали, прилагани при пациенти с анамнестични данни за алергии. Обърнато е внимание на видовете лечение на сенсбилизирани пациенти преди дентално лечение. Посочват се необходимостта от допълнителни проучвания по темата и създаване на протокол за диагностика, лечение и избор на дентални метриали в различните дентални специалности.

3. Цел и задачи

Д-р Мариана Цекова-Янева си поставя ясна и конкретна цел – да определи ефикасността на лечението на сенсбилизирани пациенти с биопоносими дентални материали. В изпълнение на целта се решават 6 задачи, формирани точно, включващи собствени методи на изследване, постановки и статистическа обработка.

4. Собствени изследвания и разработки. Резултати и обсъждане.

В настоящия дисертационен труд д-р Мариана Цекова-Янева е включила 565 пациенти на възраст от 18 до 75 г., разделени на две групи: основна – 431 пациенти, и контролна – 134. Основна група (ОГ): пациенти с алергични заболявания (АЛ); със системни заболявания (СЗ); с орални лезии (ОЛ) и контролна група (КГ) – клинично здрави пациенти без алергични болести.

Задача 1:

В изпълнение на първата задача изследванията са разделени на четири етапа:

1. Общомедицинска и алергологично насочена анамнеза.
2. Клинични и параклинични изследвания.
3. Изготвяне на индивидуален санационен план.
4. Контролни прегледи и тестове за регистриране на резултата от назначената терапия.

На първо място е направена цялостна клинична оценка на екстра и интраоралния статус твърди, меки тъкани. Използван е целият арсенал на клиничните и параклиничните изследвания, образната диагностика и специфичните алергологични изследвания в денталната медицина. При анализа на данните от комплексната орална и алергологична диагностика на сенсibiliзирани пациенти за изготвяне на индивидуален санационен план д-р Мариана Цекова-Янева, дм е установила, че:

1. С най-висок процент са пациентите със сърдечно-съдови заболявания, следвани от тези с: ендокринни, очни, алергични и автоимунни, дерматологични, на ЦНС/ПНС.
2. При алергичните и автоимунните заболявания с най-висок процент са: пациентите с ринитите, при дерматологичните – пациентите с орален лихен планус и лихеноидни лезии, при ендокринните – с диабет и тиреоидит на Хашимото, при заболявания на ЦНС/ПНС – с невралгия, при очните – с увеит, иридоциклит и хориоретинит.
3. Данните от субективните оплаквания на пациентите и клиничните им находки показват промяна в локалната реактивност в областта на устата и устната лигавица в 24,2%.
4. Страничните ефекти от използваните при лечението дентални материали са при пациентите с лихеноидни лезии и орален лихен планус (25,6%).
5. Регистрирани са две групи алергени – основни – от групата на денталните материали, като с най-висок алергизиращ потенциал от тях е живакът в 35% и съпътстващи – от групата на козметични средства, вкл. орално-хигиенни в 22%.
6. При клиничните находки при пациенти, протезирани с дентални метални сплави и пластмаси, доминират интраоралните промени по езика в 32,2% и синдром на парещата уста в 32,6%.
7. При общите симптоми при алергични пациенти доминира хроничната умора в 28,5%.

След обобщаване на резултатите са направени следните изводи:

1. При сенсibiliзирани пациенти към налични в устата дентални материали доказаните алергени трябва да се отстранят от устата и да не се

прилага в бъдещо лечение.

2. При сенсibiliзирани пациенти трябва да се избягват орално- хигиенни и козметични средства, които съдържат доказани алергизиращи съставни части.

3. При доказана сенсibiliзация, специфични клинични и параклинични находки и субективни оплаквания, характерни за алергичните пациенти, на тях трябва да се предложи индивидуален санационен план с включване на биопоносими дентални материали.

Задача 2:

По тази задача, да се оцени ефикасността на лечението на сенсibiliзирани пациенти към основни групи дентални материали, стандартизирани като препарати за алергологична диагностика са тествани пациенти с епикутанни тестове със стандартната серия алергени изготвена в центъра по заразни и паразитни заболявания. Прилаганите алергени са приготвени от голямо число материали в консервативната и протетичната дентална медицина. Направените изводи са с подчертано клиничен характер и с висок научен потенциал.

1. От каналните запълнки с най-висок сенсibiliзиращ потенциал са: Endorez (17,10%), Cortisomol SP (6,58%), Endomethazone N (5,70%), които съдържат кортикостероид. С еднакъв алергизиращ потенциал (4,38%) са Pulp Canal Sealer, Seal Apex и Tubli-Seal, а с най-нисък са Apexit Plus и Biodentin (0,88%).

2. С висока биопоносимост са фотополимеризиращите композити и цименти, без съдържание на евгенол, тези, които не контактуват с биологични течности (слюнка, кръв и лимфа) и които не отделят остатъчни токсични продукти-мономер, формалдеhid глутаралдеhid и др.

3. От денталните пластмаси с висока биопоносимост (89%) са тези без остатъчен мономер (топлинно- или светлиннообработени), монолитни, без допълнителни крепежни елементи, като метални куки, бюгели и др.

4. При пациенти с алергия към различни видове метални сплави се препоръчва протезните конструкции да се изработват от сплави без никелов сулфат, титан, цирконий с или без керамика и с лабораторни композити, РЕЕК, които имат много нисък алергизиращ потенциал,

средно 1.5%.

Задача 3:

По тази задача, да се оцени ефикасността на лечението на пациенти с предполагаема или установена сенсibiliзация към дентални пластмаси и метални сплави е използвана денталната скринингова серия DS-1000 (версия 2018) включваща 34 алергена. Алергените са изготвени от субстанции, които се срещат във всич-ки дентални материали и са с доказани алергизиращи свойства. След анализ на резултатите са направени следните изводи:

1. Оценката на сенсibiliзацията към основни дентални пластмаси и метални сплави показва постоянна тенденция за по-висока степен при пациентите с алергични заболявания, което може да се свърже с кръстосаната сенсibiliзация между различните дентални материали, намиращи се едновременно и постоянно в контакт с устната лигавица.
2. Процесите на стареене на денталните пластмаси в условията на устната кухина са свързани с активно отделяне на формалдехид, който впоследствие в контакт с оралните течности се превръща в параформалдехид, известен като силен инхибитор на биохимичните процеси.
3. Оценявайки сенсibiliзацияния потенциал на денталните пластмаси в контакт с оралните тъкани, се отчита и фактът, че външната среда за организма, включва много битови, професионални, физикални, хранителни и други алергени, голяма част от които са също пластмаси или метакрилати. Тези вещества могат директно да причинят клетъчни увреждания или да индуцират реакция на възпаление чрез стимулиране на клетъчната синтеза на някои протеини (например проинфламаторни медиатори – IL-1 и IL-6).
4. Токсичността на денталните пластмаси и метални сплави се свързва със способността на някои от съставните им части, като метакрилати и метални елементи да индуцират увреждане на някои тъкани и органи. При изявата на локална токсичност нежеланите реакции възникват на мястото на прилагане – в денталната медицина преди всичко в зъбната пулпа и периодонциума, в гингивата и пародонта, както и в оралната мукоза, а при системна токсичност – в отдалечени от мястото на прилагане места по тялото.

5. Денталните протезни материали могат да увредят и ДНК чрез увеличаване на вътреклетъчното ниво на реактивни кислородни радикали.

6. При определянето на сенсibiliзиращия потенциал на основни дентални ресторативни и протезни материали е важно да се знае наличната или предполагаема алергия на пациентите и към други групови алергени.

Задача 4:

Да се изготви индивидуален санационен план на дентални пациенти със съпътстваща сенсibiliзация към бактерии, храни, полени, битови и др.

От клинична гледна точка, безспорно подобни пациенти са предизвикателство от диференциално-диагностична гледна точка. След проведената десенсибилизация и последващи тестове, обобщените резултати показват, че:

1. Осъществяването на холистичен подход при третирането на сенсibiliзираните пациенти е предпоставка за много по-успешното им лечение от денталния лекар. Това налага да се работи интердисциплинарно в тясна колаборация, използвайки възможностите на съвременните постижения на имунологията и алергологията.

2. Анамнестичните данни на пациентите и резултатите от кожните алергични тестове са основа за прилагане на индивидуализиран терапевтичен подход и персонализирана имунотерапия на всеки отделен пациент, както и на контрол на резултатите от лечението.

Задача 5:

Да се изследва хуморалният и клетъчен имунен отговор преди и след ендодонтско и протетично лечение на сенсibiliзирани пациенти с биопоносими дентални материали.

По тази задача е извършено огромно количество работа, под формата на ревизии на ендодонтски лечения на сенсibiliзирани от ендодонтски и протетични материали пациенти. Впечатляващ е дългия контролен период за проследяване на резултатите от проведените лечения с биопоносими материали от 4 до 8 години. Това е безценен доказателствен материал който би могъл да бъде използван и в бъдеще за по-нататъшни проучвания. Като например, това, че серумните нива на общите IgG, IgM, IgA имат слаба информативно-диагностична стойност за специалиста по

дентална медицина, с оглед проследяване на санационния ефект след отстраняване на доказани алергени от групата на денталните материали. Проследяването на нивата на специфичните имуноглобулини, в частност серумния IgG, вероятно би било с по-голяма диагностична стойност. На тази база са направени и следващите изводи:

1. Не са установени статистически значими разлики в средните стойности на серумните имуноглобулини IgG, IgA и IgM при пациентите с данни за алергия.
2. Установено е статистически значимо понижаване на стойностите на IgA и повишаване на стойностите на IgM след лечение с биопоносими дентални материали, като тези стойности са в референтните граници.
3. Не са установени значими промени в стойностите на IgG преди и след лечението на алергични пациенти с биопоносими дентални материали.
4. Изследването на серумните нива на общите IgG, IgM, IgA имат слаба информативно-диагностична стойност за специалиста по дентална медицина с оглед проследяване на санационния ефект при някои пациенти с данни за алергия.
5. Лечението на алергията към дентални материали не предизвиква значими количествени промени в серумния антителин отговор (обща имуноглобулини).

Проучването показва, че промяната в основните показатели на **клетъчния имунитет** е сигнал за имуноен дефицит или аутоимунно състояние. Липсата на значими разлики и в стойностите преди и след санация показва, че лечението на алергичните заболявания не води до промяна в основните показатели на клетъчния имуноен отговор, изследвани в периферна кръв. На тази база са направени следните изводи:

1. Изходното изследване показва, че абсолютният брой и относителният дял на основните клетъчни популации в периферна кръв (обща Т-лимфоцити; Th; Tc лимфоцити; NK и В-клетки) на пациентите с данни за алергия са в референтните граници.
2. По отношение на средните стойности на абсолютния брой и на относителния дял на основните клетъчни популации в периферна кръв (обща Т-лимфоцити; Th, Tc лимфоцити; NK и В-клетки), преди и след лечение на алергични пациенти, също не са установени значими разлики.

3. Получените резултати показват, че лечението на алергията към дентални материали не предизвиква значими количествени промени в основните лимфоцитни популации (обща Т-лимфоцити; Th-хелперни; Тс-цитотоксични; NK-клетки; В-клетки) в периферна кръв.

4. Ефектите от лечението на алергия към дентални материали вероятно са свързани с промени на рецепторно, функционално и регулаторно ниво.

Резултатите от изследванията на показателите на хуморалния и клетъчния имунитет обогатяват оскъдните научни данни за промените, които настъпват преди и след лечение при сенсibiliзирани пациенти към бактериални и дентални алергени. Въпреки че параметрите на имуновъзпалителния отговор остават в границите на референтните стойности, техните колебания категорично говорят за дискретни промени на рецепторно, функционално и регулаторно ниво. Резултатите ясно демонстрират ролята на локалната алергична реакция като етиологичен фактор в индуцирането на системни промени в човешкия организъм. Интересни са резултатите от изследването на нивото на *ex vivo* активация на основните лимфоцитни популации. 1. Броят на CD38 молекулите на повърхността на Т-хелперните лимфоцити (CD4+) е сигнификантно по-висок при пациенти с данни за алергия преди санацията спрямо здравите контроли. Локалното лечение на алергията чрез отстраняване на доказани алергени и със заменянето му с биопоносими материали води до значимо понижаване на броя на CD38 активационните молекули върху Т-хелперните лимфоцити (CD4+) при пациентите с екзактно проведена санация с биопоносими канални запълнки. Тези резултати свидетелстват за намаленото антигенно дразнене в резултат на проведеното лечение, израз на която е понижаваната активация на Т-хелперните лимфоцити.

2. Броят на експресирани активационни молекули CD38 върху CD8+ Т-супресорните лимфоцити преди лечение не се различава от средното ниво при здравите контроли. След санацията тази стойност е сигнификантно повишена спрямо количеството експресирани CD38 активационни молекули преди лечение, но в рамките на референтните граници за здрави лица.

3. Количествената експресия на CD38 рецептора върху различните Т-клетъчни популации при пациентите преди санация е повишена върху хелперните (CD4+), но не и върху цитотоксичните лимфоцити (CD8+) в сравнение с контролните стойности. Този факт потвърждава нуждата от лечение на пациенти с данни за алергия с биопоносими дентални

материали.

4. Регистрираната тенденция към понижаване на броя на молекулите на CD38 върху хелперните лимфоцити след проведеното лечение показва, че лечението на алергични пациенти води до намаляване на активираните хелперни лимфоцити, активно участващи в имунния отговор. Този факт е косвено доказателство за затихване на алергичната реакция вследствие на проведеното лечение.

5. Като се има предвид супресорната функция на CD8+, а именно – да потискат активността на Т- и В-лимфоцитите, повишението им след лечение можем да оценим като добър прогностичен белег, съпътстващ отстраняването на доказан алерген от групата на денталните материали.

6. Относителният дял на CD69+NK-клетки в групата на пациентите с алергия не се отличава статистически от контролните стойности. От друга страна, при пациентите преди санация интензитетът на експресия на CD69 върху NK-клетките е значимо по-висок в сравнение със здравите контроли, което е показател за имунна активация на NK-клетките. За разлика от това е установено значително понижение в интензитета на експресия на CD69 върху NK-клетките при санираните пациенти в сравнение с пациентите преди санация.

7. Продължителното действие на канални запълнки с доказан алергизиращ потенциал не променя дела на активираните NK-клетки, но води до по-високо ниво на спонтанната им активация, което е показател за антигенен стимул. Пониженият интензитет на CD69 експресия върху NK-клетките отразява понижаването на алергизиращото действие вследствие на адекватно проведено лечение.

Задача 6:

Да се определят анамнестични и терапевтични подходи, осигуряващи ефикасно лечение на сенсibiliзирани пациенти с биопоносими дентални материали. По тази задача са създадени диагностични: анамнестични, клинични и параклинични подходи за определяне типа реактивност на сенсibiliзирани пациенти. Създадени са терапевтични подходи, осигуряващи ефикасно лечение на сенсibiliзирани пациенти с биопоносими дентални материали. От основните групи дентални материали, след дългосрочно проследяване на клиничните резултати, са определени тези с най-висока биопоносимост.

Приноси на дисертационния труд

Приносите на дисертационния труд са съществени и притежават значима практическа и теоретична стойност. Ежедневната клинична практика по дентална медицина е обогатена с набор от изследвани и доказани биопоносими материали, както и с успешни диагностични, профилактични и лечебни протоколи за работа със сенсibiliзирани пациенти.

Приноси с потвърдителен и оригинален характер

1. Анализирани и градирана е биопоносимостта на основни групи дентални материали.
2. Идентифицирани са съвременни биопоносими дентални материали, осигуряващи добра медицинска и социално-икономическа прогноза на денталното лечение на сенсibiliзирани пациенти.
3. Създадени са амнестични, клинични и терапевтични подходи, осигуряващи ефективно лечение със съвременни биопоносими дентални материали на пациенти с данни за сенсibiliзация към основни специфични и/или групови алергени.
4. Навременното отстраняване на дентални материали със сенсibiliзиращ потенциал от устната кухина на алергични пациенти води до затихване на системната имунна активация и е добра превенция срещу развитието или агравирването на вече съществуващи системни нарушения.
5. Съставен е лесноприложим в ежедневната практика комплекс от лабораторни имунологични методи за оценка на санационния ефект при сенсibiliзирани пациенти.
6. Анализирани са промените в основните параметри на клетъчния и хуморален системен отговор в цяла кръв на сенсibiliзирани пациенти преди и след лечение с биопоносими дентални материали.
7. Подбрани са цитокините с най-информативна стойност с оглед определяне на Th1/Th2 отговора.
8. Проведено е лечение на сенсibiliзирани пациенти с биопоносими дентални материали.

9. Проследени са резултатите от лечението за период от една до осем години.

5. Автореферат

Авторефератът отговаря напълно на изискванията, съдържа 138 страници и представя в синтезиран вид основните структурни включени в 8 раздела. Онегледен е подходящо и отговаря на всички изисквания. Особено добро впечатление прави разнообразната статистическа обработка на данните от проучванията.

Научните публикации, представени от д-р Мариана Цекова-Янева по темата на дисертационния труд, са 19 на брой.

6. Заключение.

Дисертационният труд на д-р Мариана Петрова Цекова-Янева, дм за присъждане на Научната степен „Доктор на науките” е задълбочен, аналитичен, целенасочен и ефективен. Той е обобщение на дългогодишен клиничен опит на теоретичен и практически подход да се реши въпроса със консервативно и протетично лечение на сенсibiliзирани към дентални материали пациенти. Дисертационният труд има научно-приложен характер, предлага цялостна концепция за поведение и лечение на долна обеззъбена челюст.

Публикуваните 19 научни публикации, по темата на дисертацията считам за несъмнено и сигурно доказателство, че д-р Мариана Петрова Цекова-Янева, дм е отлично запозната с проблема и, че дисертационния труд е логичен завършек на един дългогодишен клиничен опит.

Изявявам положителната си оценка относно дисертационния труд „ЛЕЧЕНИЕ НА СЕНСИБИЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ С БИОПОНОСИМИ ДЕНТАЛНИ МАТЕРИАЛИ”.

Ще гласувам убедено и недвусмислено с „ДА” за присъждане научната степен „Доктор на науките” на д-р Мариана Петрова Цекова-Янева, дм

01.06.2016 г.
гр. Варна

РЕЦЕНЗЕНТ: 
/проф. д-р. Методи Абаджиев, дмн/