

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертацію

**КУЗЕНКА ЄВГЕНА ВІКТОРОВИЧА**

**“ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ТА МОРФОГЕНЕЗУ**

**ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ”,**

яка представлена у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03

при Харківському національному медичному університеті

на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

### **Актуальність теми дисертації**

Актуальність теми дисертації зумовлена у першу чергу значним поширенням уражень пародонта в світі, високій імовірності втратити зуби при цих захворюваннях, загальним несприятливим впливом на організм запальних захворювань пародонта. Встановлення і уточнення механізмів розвитку порушень у пародонті на молекулярному рівні дає можливість розробити оптимальні заходи щодо їх діагностики, профілактики та лікування. Актуальність дисертаційного дослідження зумовлена також необхідністю уточнення етіології та патогенезу епулісів. Отже, тему дисертаційного дослідження слід визнати актуальною для сучасної медицини.

Необхідно відмітити, що дисертаційна робота виконана у відповідності до плану наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету МОН України і є частиною планової наукової теми кафедри патологічної анатомії «Морфогенез загальнопатологічних процесів» (номер державної реєстрації 0013U003315). Автор є безпосереднім виконавцем фрагменту науково-дослідної роботи.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 376 сторінках (основна частина – 310 сторінки) комп'ютерного тексту за класичним

варіантом, ілюстрована 174 рисунками та 35 таблицями, які розміщені по тексту. Дисертація складається із вступу, розділу огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

У вступі автор обґрунтовує актуальність обраної теми, зв'язок роботи із державними науковими програмами, ставить мету, завдання, визначає об'єкт і предмет дослідження, обирає основні методи дослідження. Сформульована наукова новизна отриманих результатів, їх значення для теоретичної і практичної медицини, особистий внесок здобувача, апробація результатів і обсяг публікацій.

В огляді літератури відображені сучасні уявлення про передумови та епідеміологію захворювань пародонта, про роль систем репарації ДНК та білків шаперонів під час запалення, про морфологічні особливості епулісів та змін в кістковій тканині при вивченій патології. Завершує огляд літератури стислий підсумок та перелік публікацій автора дисертації оглядового характеру. Огляд літератури викладено на 39 сторінках тексту, що становить приблизно 11% від основного тексту дисертації.

У розділі «Матеріал і методи дослідження» автор дає характеристику матеріалу і надає відомості про методи дослідження. Наведені принципи клінічних досліджень, експериментів на тваринах та культурі клітин, морфологічних досліджень, молекулярних досліджень, сенситометричних досліджень кісткової тканини за рентгенограмами, наводяться основні принципи використання статистичних методів дослідження у дисертаційній роботі. Застосовані методи дослідження – сучасні, відповідають меті та завданням наукового дослідження, дозволяють отримати об'єктивні, відтворювані результати.

Результати власних досліджень (190 сторінок) представлені дев'ятьма підрозділами, в яких віддзеркалені:

1. Результати оцінювання стоматологічного статусу дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні.
2. Результати оцінювання стоматологічного статусу дорослих осіб, які перебували на стаціонарному лікуванні.
3. Епідеміологія захворювань пародонта в північних регіонах України.
4. Результати експериментальних досліджень щодо впливу бактеріальних токсинів на культуру фібробластів щурів та стандартну клітинну лінію U373.
5. Результати експериментальних досліджень щодо впливу бактерій на тканини пародонта в лабораторних щурів.
6. Результати морфологічних досліджень тканин пародонта та крові в лабораторних щурів під впливом іонів хрому.
7. Результати морфологічних досліджень тканин пародонта, кістки та крові в лабораторних щурів під впливом іонів кобальту.
8. Результати морфологічних досліджень тканин пародонта при його запаленні.
9. Результати морфологічних досліджень тканин пародонта при формуванні епулісів.

Слід окремо зазначити, що результати морфологічних досліджень домінують за обсягом тексту у розділі «Результати власних досліджень» і становлять 164 сторінки, тобто понад 85% даного розділу. Розділ власних досліджень завершується списком власних публікацій.

Аналіз та узагальнення результатів досліджень викладено на 27 сторінках тексту, в якому проводиться всебічний аналіз отриманих результатів з підведенням до формулювання висновків. Позитивним моментом у цьому розділі є застосування рисунків у вигляді схем, які значно покращують сприйняття складного матеріалу.

Висновки, у кількості дванадцять, – логічні, послідовні, відповідають у цілому поставленій меті, завданням і основному змісту дисертаційної роботи.

Дисертація написана державною літературною мовою, стиль викладання зауважень не викликає.

**Ступінь обґрунтування та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Метою дисертаційного дослідження з'ясування особливостей патогенезу та морфогенезу регуляторних механізмів у розвитку запальних процесів у тканинах пародонта та різних типах епулісів. Встановлені завдання відображають у повному обсязі предмет дослідження для досягнення обраної мети.

Для цього досліджено 55 пацієнтів дитячого віку та у 50 осіб дорослого віку з запаленням пародонту. Вивчено також архів гістологічних блоків від 53 пацієнтів Сумського онкологічного диспансеру та СОКЛ, яким гістологічно встановлено діагноз епулісу.

Усі дослідження на тваринах виконані відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Гельсінської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. Експеримент проводили в осінньо-зимовий період. Для дослідів відбирали мінімально припустиму для статистичної обробки та одержання достовірних результатів загальноприйнятну кількість тварин (6 – у кожній групі). Щурі перебували у стандартних умовах.

Для вивчення морфологічної будови пародонта використовували традиційні та спеціальні морфологічні методи. Для імуногістохімічного вивчення експресії білків використовували первинні антитіла «Dako» проти антигенів Ki-67, Bcl-2, P53, IgG, IgM, CD3, CD79A, CD68, MMP-1, VEGF,

S100, MGMT, HSP90AA1, ER, PR, Gli, Chromogranin A, Myeloperoxidase, OPN. Для денситометрії кісткової тканини використані рентгенограми.

Окрім традиційних статистичних методів обробки цифрового матеріалу застосовані також кластерний, кореляційний та багатофакторний методи аналізу.

Отже, наукові положення, висновки і рекомендації обґрунтовані статистично достовірними результатами, проаналізовані і підтверджені якісними і кількісними морфологічними характеристиками.

### **Новизна дослідження й отриманих результатів.**

Вперше уточнено дані про поширеність захворювань пародонта в Північних регіонах України. Показана динаміка структури та частота розвитку патології пародонта в хворих із різною соматичною патологією у дитячому та дорослому віці.

Визначено стан ДНК-репаративних систем пародонта при його запаленні у щурів та людей, шляхом застосування гістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного і статистичних методів.

Уточнені та доповнені дані про патогенетичні ланки перебігу запальних захворювань пародонта та встановлений взаємозв'язок між запаленням пародонта та морфогенезом різних типів епулісів.

Для з'ясування додаткових ланок патогенезу пародонтиту уперше проведено дослідження як на фенотипічному, так і на молекулярному рівні що пояснює додаткові ланки патогенезу у тканинах пародонта при його запаленні.

Уперше при пародонтитах на тлі пошкодження ДНК встановлені гістологічні та імуногістохімічні зміни в пародонті та вивчено кореляційний зв'язок між ними залежно від стадії хвороби.

За результатами молекулярно-генетичних досліджень з'ясована мінливість якісного стану та запальних змін пародонта залежно від ДНК-ушкоджувального механізму та реакцій ДНК-репаративних систем.

Уперше за результатами ДНК-кометного фореу виявлені відмінності перебігу запального процесу в пародонті, що дає підставу лікарям-стоматологам під час скринінгового аналізу розподілити хворих за групами з подальшим лікарським наглядом.

Уперше при запаленні пародонта та різних типах епулісів здійснене оцінювання експресії антигенів Ki-67, OPN, MGMT, MMP-1, P53, HSP90AA1, IgG, IgM, CD3, CD79A, VEGF, Gly, Bcl2, Chromogranin A, Myeloperoxidase, S100, CD68, та досліджений їх взаємозв'язок, що дало можливість прогнозувати перебіг пародонтитів та більш диференційовано підходити до їх лікування.

#### **Повнота викладання матеріалів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті.**

Матеріали дисертаційної роботи висвітлені у 41 наукових працях, зокрема, 1 – монографія, 28 статей, з яких 18 представлені у наукових фахових виданнях України та 9 – у виданнях, що реферуються у наукометричній базі SCOPUS, 10 тез опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано два патенти України на корисну модель. 6 наукових робіт опубліковано одноосібно.

Автореферат за своєю структурою відповідає встановленим вимогам щодо докторських дисертацій, його зміст у повному обсязі відображає основні наукові положення, викладені у дисертації. Висновки і рекомендації ідентичні таким у тексті дисертації.

#### **Теоретичне й практичне значення результатів дослідження.**

Одержані під час наукового дослідження результати мають теоретичне і практичне значення.

Визначені морфологічні особливості пародонта та епулісів дозволяють на підставі вперше отриманих автором дисертації даних про патогенез та

морфогенез вказаної патології удосконалити діагностику запальних захворювань пародонта.

### **Недоліки дисертації і автореферату щодо їх змісту й оформлення.**

Оцінюючи дисертаційну роботу Є.В.Кузенка в цілому позитивно, необхідно звернути увагу дисертанта на наступні недоліки.

1. Занадто великий список використаних умовних скорочень. Він становить 3,5 сторінки – 92 позиції. Можна було би не використовувати однотипних скорочень, а об'єднати у групи, наприклад – IL, HPV, HSF (замість зазначення їхніх всіх варіантів), не розшифровувати білок P53 як транскрипційний фактор (адже він не єдиний транскрипційний фактор), а Ki-67 як білок клітинної проліферації (оскільки він не єдиний фактор проліферації), Bcl-2 як регулятор апоптозу (бо він не єдиний регулятор апоптозу), білок S-100 як кальційзв'язувальний білок (адже він не єдиний білок з такою функцією), не вносити у перелік скорочень фази клітинного циклу G1, G2, бо це загально визнані назви.
2. На всіх зображеннях, які отримано за допомогою люмінесцентного мікроскопа, має місце непотрібний ефект крайового темного віньєтування. Це не впливає на інформативність цих зображень, але вони помітно вибиваються із стиля інших зображень.
3. У тексті дисертації містяться окремі стилістичні огріхи.

У цілому вказані недоліки дисертаційної роботи не принципові та не впливають на вагомість наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації.

У процесі аналізу змісту дисертації Є.В.Кузенка виникли такі питання до дисертанта:

1. Як метилування ДНК може призвести до змін перебігу запалення в пародонті?
2. Яким чином здійснюється зв'язок між різними типами епулісів та загальносоматичною патологією?

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.**

Результати можуть бути використані у навчально-методичному процесі вищих медичних навчальних закладів на кафедрах патологічної анатомії, кафедрах стоматологічного спрямування а також у роботі патологоанатомів. Певна кількість обраних методик дослідження доступна для застосування їх у патологоанатомічних відділеннях. Одержані результати можуть бути базисними для розробки нових методів профілактики та лікування запалення пародонта.

## **ВИСНОВОК**

про відповідність дисертації поставленим вимогам

Дисертація Кузенка Євгена Вікторовича “Особливості патогенезу та морфогенезу запальних захворювань пародонта” є завершеною кваліфікаційною науковою працею, яка містить результати проведених автором досліджень та отримані нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності дають теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукової проблеми з'ясування особливостей морфогенезу та патогенезу пародонтитів та різних видів епулісів на підставі вивчення комплексу морфологічних та інших показників. У роботі започатковано сучасний напрямок у стоматології, що базується не лише на клінічних проявах пародонтитів та ролі мікроорганізмів, які спричинюють розвиток основних стоматологічних захворювань, а й значних епігенетичних факторів в етіопатогенезі ушкоджень пародонта.

Результати та висновки дисертаційного дослідження здобувача Є.В.Кузенка є підставою для розробки методів діагностики і профілактики запальних захворювань пародонта. Впровадження одержаних даних в



практичну охорону здоров'я в цілому спрямовано на покращення стану хворих на стоматологічні захворювання.

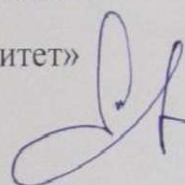
За актуальністю теми, обсягом проведених досліджень, науковою новизною отриманих результатів, практичним значенням та обсягом публікацій дисертація є завершеним науковим дослідженням, представляє науковий та практичний інтерес і повністю відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р., а її автор, Кузенко Євген Вікторович, заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Завідувач кафедри патологічної анатомії

Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет»

доктор медичних наук, професор

 І.С.Давиденко

21 листопада 2017 року

*Підпис доктора медичних наук, професора І.С.Давиденка засвідчую:*

*Вчений секретар І.І.Павлунти*

