

## **ВІДГУК**

*офіційного опонента, доктора медичних наук, професора  
Гаргіна Віталія Віталійовича, професора кафедри патологічної анатомії  
Харківського національного медичного університету на дисертаційну роботу  
Кузенка Євгена Вікторовича «Особливості патогенезу та морфогенезу  
запальних захворювань пародонта» поданої до захисту у спеціалізовану вчену  
раду Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті МОЗ  
України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за  
спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія*

### **I. Актуальність вибраної теми дисертації**

Тема наукової роботи Є.В. Кузенка, є надзвичайно актуальною не лише з позиції стоматології та морфології, але й медицини в цілому – рівень ураження запально-деструктивними процесами слизової порожнини рота (до яких слід відносити пародонтит) та епулісами є одними високим як в Україні, так і в європейських країнах. З іншого боку, морфотип пародонту - це провідна особливість, яку слід мати на увазі під час хірургічного, імплантаційного, протезного, реставраційного, ортодонтичного лікування. Уразливий морфотип може сприяти швидкому розвитку серйозних та тривожних клінічних наслідків для пацієнта (Jalladaud M. 2017). Літературні джерела стосовно причин, які можуть призвести до розвитку запально-деструктивних процесів слизової порожнини рота, вказують настільки великий перелік можливих пускових факторів, що логічно вказувати на їх поліетіологічність, та, як наслідок, особливості як патогенезу, так й морфогенезу. У науковому середовищі триває дискусія відносно й походження епулісів із різними точками зору на етіологічні чинники даного процесу. Логічно припустити, що різні причини виникнення запально-деструктивних процесів тканин пародонту мають реалізуватися у різних варіантах пато- та морфогенезу запально-деструктивних процесів порожнини рота. Враховуючи вище наведене, автором даної дисертаційної роботи обрано

важливий напрямок дослідження у медичній галузі, що спрямовано на покращення розуміння природи та підвищення якості діагностики запально-деструктивних процесів порожнини рота та розробці на підставі цього профілактично-лікувальних заходів, а виявлення зовнішніх або внутрішніх факторів, які впливають на появу та перебіг патологічного процесу, можуть призвести до суттєвого зменшення частоти вказаної патології при вірному використанні отриманих даних. Для отримання значущих результатів автором були поставлені 10 адекватних задач та визначено напрямки в методичних підходах.

## **II. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота Є.В. Кузенка виконана в рамках наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету МОН України (СумДУ) і є частиною планової наукової теми кафедри патологічної анатомії «Морфогенез загальнопатологічних процесів» (номер державної реєстрації 0013U003315). Автор є безпосереднім виконавцем розділу наукової теми.

## **III. Наукова новизна результатів дослідження**

За ходом проведеного дослідження отримано результати, які можна оцінювати як пріоритетні. Так, визначено залежність перебігу запально-деструктивних процесів порожнини рота від стану ДНК-репаративних систем пародонта та встановлені наслідки порушення метилгуанін-ДНК-метилтрансферази у лейкоцитах, фібробластах, ендотеліоцитах із розвитком запалення та формуванням різних типів епулісів.

Уточнені та доповнені дані про патогенетичні ланки перебігу запальних захворювань пародонта та встановлений взаємозв'язок між запаленням пародонта та морфогенезом різних типів епулісів. З'ясовані гістологічні та імуногістохімічні зміни в пародонті при патологічних станах на тлі пошкодження ДНК та вивчений

кореляційний зв'язок між ними залежно від стадії хвороби. Виявлені відмінності перебігу запального процесу в пародонті за результатами ДНК-кометного фореузу, що дає підставу лікарям-стоматологам під час скринінгового аналізу розподілити хворих за групами з подальшим лікарським наглядом.

У процесі виконання роботи автором за допомогою сучасних морфологічних та молекулярно-генетичних методів дослідження отримані нові дані про характер і динаміку морфофункціональних змін у тканинах пародонта та різних типах епулісів. Уперше, на основі великого фактичного матеріалу, встановлені особливості метилування ДНК тканин пародонта. Показана гладка, лакуарна резорбція під впливом іонів хрому та кобальту. Доведена здатність до метилування ДНК соматичних клітин під впливом екзотоксинів пародонтопатогенної мікрофлори.

#### **IV. Теоретичне значення результатів дослідження**

Одержані автором дані доповнюють і розширюють існуючі уявлення про розвиток та формування різних типів епулісів, характер і динаміку структурно-функціональних змін у кістковій тканині за умов тривалого надходження і кумуляції сполук кобальту та хрому. Так, автором встановлено, що патологічні зміни у тканинах пародонта та крові під впливом дії іонів хрому та кобальту зумовлені накопиченням іонів хрому та кобальту у кістковій. При цьому іони хрому спричиняють ураження продукції В-, Т-лімфоцитів.

Автором встановлено, що роль ясеневого епітелію у патогенезі розвитку пародонтиту полягає у резорбції альвеолярного відростка кістки шляхом синтезу MMP-1. Автор за ходом своєї роботи показує, що активна продукція OPN ясеневим епітелієм посилює міграцію імунних клітин у вогнище запалення. Шляхом імуногістохімічного дослідження встановлено, що синтез VEGF епітелієм сприяє поступовому вrostанню судин у різні види епулісів, що призводить до

кумуляції ефекту міграції імунних клітин крові і, як наслідок, до збільшення кількості нейтрофілів та макрофагів.

Проведені автором дослідження дозволили отримати результати, що дозволяють визначити особливості морфологічних змін і виявити динаміку та спрямованість запальних процесів у тканинах пародонта.

#### **V. Практичне значення результатів дослідження**

Результати, отримані Є.В. Кузенком можуть бути використані як морфологічна основа та обґрунтування для формування груп лікарського нагляду з метою коригування патологічних змін, які розвиваються в альвеолярному паростку при метилуванні ДНК та кумуляції сполук хрому. Результати дослідження можна використовувати як діагностичний критерій при різних типах епулісів, для навчання студентів медичних університетів на курсах патологічної анатомії, стоматологів, а також у практичній роботі патологоанатомів, токсикологів, стоматологів.

Розроблена методика растрової електронної мікроскопії, що дає можливість дослідити мікроелементний склад тканин.

Основні положення роботи вже впроваджені в лікувальний та навчальний процес і наукові розробки ряду морфологічних кафедр та патологоанатомічних відділень та бюро України. Автором підготовлено інформаційного листа, що дозволить розробити саме патогенетичні шляхи профілактики та лікування патологічних станів пародонту.

#### **VI. Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Проведений комплекс клініко-морфологічних досліджень, поставлений експеримент, культуральні, імуногістохімічні (17 моноклональних антитіл) дослідження, Вестерн-блот аналіз, імунофенотипування мононуклеарів крові, растрова мікроскопія та мікроелементний аналіз, флуоресцентна мікроскопія,

інфрачервона спектрофотометрія ДНК, ДНК-кометний електрофорез, біохімічні, денситометричний аналіз кісткової щільності надали вагомий обсяг цифрового матеріалу, який статистично оброблено з використанням кластерного, кореляційного, багатофакторного аналізів, що дозволяє стверджувати, що отримані результати викликають довіру, репрезентативні, обґрунтовані.

Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Висновки логічно пов'язані та добре аргументовані та повністю відповідають меті і поставленим завданням.

## **VII. Обсяг і структура дисертації**

Дисертація Є.В. Кузенка оформлена за традиційною схемою, написана українською мовою і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 174 рисунками та 35 таблицями, які розміщені за текстом.

Вступ роботи містить інформацію про актуальність роботи. Лаконічно викладені мета та завдання роботи, обґрунтовані наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, зазначений перелік наукових конференцій, на яких апробовані результати досліджень.

Розділ «Огляд літератури» складається із трьох підрозділів, у яких представлено уявлення про стан репаративних систем у тканинах пародонта та патогенез епулісів, принципи патогенетичних змін у кістковій тканині альвеолярного паростку, які розвиваються за умов хронічної хром та кобальтової інтоксикації. Взагалі в цьому розділі автор показав глибокі знання сучасних поглядів на дану проблему як в Україні, так і за кордоном.

Автор поступово готує читача до розуміння комплексу застосованих методик у власних дослідженнях, що, з одного боку, призвело до певного

перенасичення цього розділу біохімічними даними, а з іншого обґрунтувало вибір МКА використаних автором.

На підставі літературного огляду, автор робить теоретичне припущення щодо приєднання алкілувальних радикалів до молекул ДНК за участі метилгуанін-ДНК-метилтрансферази – ферменту прямої репарації (MGMT) який знімає алкільні радикали, для чого клітині необхідно зупинитися в одній із контрольних точок клітинного циклу, що означає, що у клітинах, які експресують p53 на низькому рівні, недостатньому для запуску апоптозу, виникає потреба у підвищенні експресії гена MGMT для коректного патологічного алкілування ДНК. У подальшому це припущення проходить червоною лінією скрізь майже всі власні дослідження.

У цілому, автор на підставі проведеного аналізу літературних джерел не тільки обґрунтовує вибір теми. Дослідник не просто викладає авторів-попередників, а досконало аналізує ці дані. Водночас автор наводить інформацію, яку збирається використовувати у своєму дослідженні. Автор за ходом роботи звертає увагу читача на пробіли в літературних джерелах, що має своє логічне відображення в обґрунтуванні необхідності досліджень, що наведені в наступних частинах роботи.

Другий розділ «Матеріали та методи досліджень» послідовно та досконало описує всі методи дослідження, які застосовуються для вирішення поставлених завдань, які вже згадувалися вище.

Результати власних досліджень, представлені у дев'яти підрозділах, розпочинаються із клінічних обстежень як дітей та дорослих, за ходом чого автор у тому числі досліджує зубний наліт та виділяє з нього мікроорганізми, які будуть у подальшому використані при проведенні експериментальних досліджень, що дозволило отримати досліднику клінічно важливі дані за результатом дослідження патологічних змін у тканинах порожнини рота.

Безумовно, найбільш очікуваними для патологоанатома є підрозділи 3.5-3.9 в яких автор у змісті роботи обіцяє надати особливості саме патоморфологічних змін. Проте додатковим бонусом для терплячого читача є наведення окрім макрота мікроскопічних описів й результатів дослідження метилування, Вестерн-блот аналізу, денситометрії, біохімічних та клінічних досліджень крові, імунофенотипування мононуклеарів крові, результати інфрачервоної спектрофотометрії та ДНК-кометного електрофорезу, що, з одного боку, дозволило провести кластерний, кореляційний, багатофакторний аналіз, а з іншого боку, є дійсним відображенням можливостей сучасної патологічної анатомії. Ці розділи написані ґрунтовно, детально, із глибоким аналізом отриманих результатів, відчувається, що автор є зрілим науковцем і добре володіє матеріалом. Розділи ілюстровані малюнками, підтверджені цифровими таблицями.

Розділ "Аналіз і узагальнення результатів власних досліджень" написано з високим професіоналізмом, переконує в широкій обізнаності автора в досліджуваній проблемі та вмінні аналізувати отримані дані. Як наслідок отримання результатів вищезазначених досліджень автор, узагальнюючи їх, логічно створює схеми формування різних видів епулісів. Вказує на перспективу подальших досліджень.

Дванадцять висновків роботи Є. В.Кузенка адекватні отриманим результатам і відображають зміст дисертації, обґрунтовані, відповідають меті і завданням.

Список використаних джерел має посилання на власні публікації.

### **VIII. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

Слід зазначити, що основні наукові результати повністю висвітлені у 41 наукових працях, зокрема, 1 – монографія, 28 статей, з яких 18 представлені у наукових фахових виданнях України та 9 – у виданнях, що індексуються у наукометричній базі SCOPUS, 10 тез опубліковано у матеріалах науково-

практичних конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель. 6 наукових робіт опубліковано одноосібно.

Матеріали досліджень неодноразово доповідалися на міжнародних і всеукраїнських конференціях, симпозіумах. За результатами дослідження надруковано інформаційний лист. Наведене вище цілком доводить достатньо повну і високу достовірність результатів дослідження. Автореферат та опубліковані у фахових виданнях статті і тези, які друкувалися у матеріалах конференцій, повністю віддзеркалюють основні положення та висновки дисертаційної роботи.

#### **ІХ. Недоліки дисертації щодо змісту й оформлення**

При роботі з дисертацією та авторефератом Кузенка Є.В. виникли деякі зауваження та побажання щодо змісту, а також запитання, на які хотілося б одержати відповідь автора.

- 1) За текстом дисертації та автореферату встановлена невелика кількість технічних помилок, зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки (які не впливають на якість роботи). Зокрема, на жаль, слід відзначити не досить вдале формування мети, стилістика якої може навести на думку, що автор з'ясував особливості патогенезу та морфогенезу регуляторних механізмів (проте регуляторні механізми не обов'язково супроводжуються патологічними змінами), не зрозуміло (з такого формування мети дослідження), регуляторні механізми чого збирався досліджувати автор. Проте подальший хід роботи, її одночасно теоретична та клінічна спрямованість показують, що метою автора було підвищення якості діагностики запально-деструктивних процесів порожнини рота шляхом встановлення їх патогенезу та морфогенезу, що дозволить розробити лікувально-профілактичні заходи, що спрямовані на



прогнозування та попередження несприятливого перебігу, розвитку ускладнень, подовження періоду ремісії.

- 2) На жаль, список скорочень більш відповідає переліку рецепторів, моноклональних антитіл, хімічних речовин та таке інше (безумовно, які застосовувались або досліджувались за ходом роботи) з поясненням їх біологічного сенсу, проте не розкриваючи скорочення (приклад СХС – хемокін, Vcl-2 - внутрішньоклітинний білковий фактор – регулятор апоптозу, Ki-67 - білок клітинної проліферації та інші).
- 3) На жаль, підрозділ у якому представлена наукова новизна, у більшій мірі має декларативний характер без уточнення конкретної наукової новизни, що викликає особливий жаль, оскільки пріоритетних досягнень отриманих за ходом роботи відносно ланок морфогенезу та патогенезу запально-деструктивних процесів порожнини рота вистачає. Особливий сум викликає замалий акцент на розробленій авторами морфогенетичної класифікації перебігу пародонтиту в залежності від ступеню ушкодження, у якій автор виділяє шість стадій від початкового клітинного ушкодження до прогресуючого ушкодження (стор.171 за текстом дисертаційної роботи).
- 4) Не всі фотографії проведених мікроскопічних досліджень достатньої якості (приклади невдалих фотографій 3.69; 3.90; 3.94; 3.95; 3.98; 3.124 та інші).

В процесі рецензування виникли питання:

- 1) Чим Ви можете пояснити значно більше значення індексу Гріна–Вермільйона у дітей у порівнянні з дорослими?
- 2) На Вашу думку більш високі показники рівня захворюваності на пародонтит у розвинених країнах у порівнянні з нерозвиненими є реалією та відображенням дійсного стану чи це наслідок більш вдалої системи обліку таких захворювань?

- 3) На яких специфічних морфогенетичних ознаках перебігу запально-деструктивних процесів ротової порожнини Ви можете наголосити відповідно коморбидної соматичної патології у випадках, що Ви досліджували?
- 4) Які морфо- та патогенетичні критерії найбільш вагомими у переході однієї стадії ушкодження в іншу в розробленій Вами класифікації перебігу пародонтиту?

Вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її теоретичного значення та наукової цінності, а аналіз дисертаційної роботи Є.В. Кузенка дає підставу вважати, що завдання дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута.

#### **X. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці**

Використання результатів дисертаційного дослідження може здійснюватися в клініках стоматології, патологічній анатомії, для профілактики та морфологічного диференціювання різних типів епулісів. Отримані дані можуть бути використані у навчальному процесі студентів медичних та біологічних спеціальностей.

#### **XI. Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційну роботу Кузенка Євгена Вікторовича «Особливості патогенезу та морфогенезу запальних захворювань пародонта», яка виконана в Сумському медичному інституті (науковий консультант доктор медичних наук, професор Романюк Анатолій Миколайович), слід кваліфікувати як закінчену науково-дослідну роботу, яка містить нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасної морфології, а саме розвиток запально-деструктивних процесів тканин пародонту. Дисертаційна робота Кузенка Євгена Вікторовича за актуальністю, новизною отриманих результатів, їх практичним значенням, об'ємом досліджень та рівнем методичного вирішення поставлених задач відповідає п. 10 Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 "Про затвердження

Порядку присудження наукових ступенів” (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р. та №1159 від 30.12.2015 р.) щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Доктор медичних наук,  
професор, професор кафедри  
патологічної анатомії  
Харківського національного  
медичного університету МОЗ України  
Гаргін Віталій Віталійович

