

ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, завідувача кафедрою патологічної анатомії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України професора Гички Сергія Григоровича на дисертаційну роботу Кузенка Євгена Вікторовича "Особливості патогенезу та морфогенезу запальних захворювань пародонта", подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.03.02 – патологічна анатомія

1. Актуальність обраної теми дисертації

Патологія тканин пародонта відноситься до найпоширеніших захворювань в стоматології, що ведуть до розвитку вторинної адентії. Починаючи з кінця ХХ століття дослідження захворювань пародонта, зокрема пародонтитів, набуло значної актуальності, так як вони дуже поширені у людей молодого віку, у хворих на цукровий діабет II типу, пацієнтів на завершальному етапі хронічної ниркової недостатності тощо. Було також доведено, що хронічні пародонтити в багатьох випадках є джерелом хронічної інфекції і можуть стати джерелом хроніосепсису.

Сучасні дослідження свідчать, що збереження морфологічної та функціональної цілісності геному ДНК-вмістних органел клітин, що зазнають впливу продуктів із сторонньою генетичною інформацією, ендогенних перекисних та алкіловальних продуктів, зумовлені рядом ДНК-репаративних систем, котрі частково елімінують вплив несприятливих факторів (Marcelina G.A., 2010). Захисну функцію при цьому в клітинах з високим ступенем метаболізму мають такі репаративні ензими як MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) та MMR (DNA mismatch repair) (M. Esteller, 2000; Nadia G.Z., 2013). Натепер є актуальним подальше розкриття негативного впливу цих та інших пошкоджуючих факторів, так як роботи, присвячені вивченню прямої та непрямой алкілувальної дії бактеріальних токсинів на тканини пародонта людини та експериментальних тварин є поодинокими.

Серед захворювань пародонта залишається також проблема морфогенезу різних типів епулісів – не встановлена роль загальних і місцевих чинників у патогенезі їх розвитку. Потребує також верифікації диференційна діагностика гігантоклітинного епулісу та периферичної остеобластокластоми.

Все вищенаведені факти і було прийнято автором до уваги при виконанні даної дисертаційної роботи, що й дозволило йому чітко визначити напрямок дослідження і зосередитися на розробці найбільш нерозв'язаних проблем у цій галузі.

• Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота Кузенка Є.В. виконана у відповідності до плану наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету і є фрагментом планової комплексної науково-дослідної теми «Морфогенез загальнопатологічних процесів» (номер державної реєстрації 0013U003315).

2. Новизна дослідження та одержаних результатів.

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

Вперше проведені молекулярно-генетичні дослідження в тканинах пародонту як в клініці, так і в експерименті дозволили розкрити додаткові ланки патогенезу пародонтитів, зокрема визначити роль ДНК-репаративних систем.

Вперше вивчений кореляційний зв'язок між пошкодженням ДНК та гістологічними й імуногістохімічними змінами в пародонті при запальних процесах залежно від стадії хвороби. За результатами молекулярно-генетичних досліджень встановлена мінливість запальних процесів

пародонта залежно від ДНК-ушкоджувального механізму та реакцій ДНК-репаративних систем.

Вперше за результатами ДНК-кометного фореу виявлені відмінності перебігу запального процесу в пародонті, що дає підставу під час скринінгового аналізу розподілити хворих за групами з подальшим диференційованим лікуванням.

Вперше при запаленні пародонта та різних типах епулісів здійснене оцінювання характеру експресії ряду маркерів: 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 застосовувати диференційоване їх лікування.

Вперше оцінено роль кобальту та хрому чинників у розвитку пародонтитів.

Здобувачем запропоновані на основі одержаних результатів схеми патогенезу різних типів епулісів, які враховують роль загальних і місцевих факторів у механізмі їх розвитку. Розроблено алгоритм диференційної діагностики гігантоклітинного епулісу та периферичної остеобластокластоми.

3. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження. Дисертаційна робота є фундаментальним і одночасно практично орієнтованим дослідженням. Проведені дослідження на фенотипічному та на молекулярному рівні дозволили розкрити нові ланки патогенезу пародонтитів. Автором розкритий кореляційний зв'язок між характером пошкодження ДНК клітин і морфологічними змінами в пародонті при пародонтитах залежно від стадії хвороби. За результатами проведених молекулярно-генетичних досліджень встановлена мінливість запальних процесів та репаративних змін пародонта залежно від ДНК-ушкоджувального механізму та реакцій ДНК-репаративних систем. За результатами ДНК-

кометного форефу виявлені відмінності перебігу запального процесу в пародонті, що дає підставу лікарям-стоматологам під час скрінінгового аналізу розподілити хворих за групами з подальшим лікарським наглядом. Одержані результати розширюють і поглиблюють уявлення про етіологію та патогенез епулісів. На основі даних про фактори ризику пародонтитів та епулісів автором створено математичну модель, що дозволяє розраховувати ймовірність їх розвитку залежно від поєднання предикторів патологічного процесу. Автором розроблений алгоритм диференційної діагностики гігантоклітинного епулісу та периферичної остеобластокластоми.

4. Ступінь обгрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертація викладена українською мовою на 376 сторінках друкованого тексту (основний обсяг 310 сторінка) і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

У вступі дисертант об'єктивно обгрунтовує актуальність, новизну, теоретичне і практичне значення виконаного дослідження, визначає коло вирішуваних питань. Вступ написаний чітко, лаконічно, заперечень не викликає. У першому розділі (огляд літератури) представлений детальний аналіз сучасного стану проблеми. Подається докладний аналітичний огляд літератури по темі дисертації.

У другому розділі дисертації наведений матеріал і методи дослідження які є достатні для вирішення поставлених завдань. Положення і висновки дисертації ґрунтуються на великому фактичному експериментальному та клінічному матеріалі: використаний аутопсійний матеріал 94 випадків померлих, клінічний 105 хворих з різною соматичною патологією, проаналізовано архів гістологічних блоків операційного матеріалу 53 пацієнтів з діагнозом епуліс, проведено експеримент на 156 щурах самцях.

Кожна експериментальна група містила достатню кількість об'єктів для статистичного опрацювання результатів. Комплекс сучасних методів дослідження, який був використаний автором, включав наступні: патанатомічний експеримент, біохімічні, імуногістохімічні і спектрофотометричні, молекулярно-генетичні, статистичні методи та дослідження мікробіологічного культурального матеріалу.

В 3 розділі власних досліджень, який поділяється на 9 підрозділів, автор послідовно викладає та аналізує:

-стоматологічний стан дітей з захворюваннями серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що у дітей з соматичною патологією спостерігалось погіршення стану мікробіоценозу ротової порожнини;

-стоматологічний стан і стан СОПР у 50 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у Сумській обласній клінічній лікарні та зверталися до стоматологічного відділення. У пацієнтів висівалися *Candida albicans*, що супроводжувалося погіршенням стану мікробіоценозу ротової порожнини;

-динаміку захворюваності на пародонтити серед населення Чернігівської, Сумської та Харківської області в порівнянні з даними Німеччини;

- результати експериментальних досліджень впливу бактеріальних токсинів на культури фібробластів щурів та стандартну у клітинну лінію U373. Автором проведено дослідження на культурі фібробластів щурів та стандартній клітинній лінії U373, доведено алкирувальний ефект бактеріальних токсинів;

- динаміку патоморфологічних змін пародонта щурів при введенні в пародонтальні кишені бактерій. Встановлено, що основні патологічні зміни спостерігались у кістковій тканині та колагені власної пластинки;

- патоморфологічні зміни тканин пародонта та крові у щурів під впливом іонів Cr^{6+} . Проведений аналіз мікроелементного складу показав, що

неорганічна фаза кістки переважно складається з кальцій – і фосфорвмісного гідроксиапатиту у вигляді основних компонентів із деякими незначними змінами, таких елементів, як Sr^{6+} , і K^+ ;

- патоморфологічні зміни тканин пародонта, кістки та крові у шурів під впливом іонів Co^{2+} . Проведене дослідження дозволило виявити, що мікроелементний склад характеризувався незначним накопиченням кобальту у кістковій тканині;

- патоморфологічні зміни тканин пародонта в умовах запалення. Доведено, що MMP-1 синтезується епітелієм ясен. Основну пошкоджуючу дію на тканини пародонта під час запалення здійснюють бактерії спричиняючи метилування ДНК;

- патоморфологічні зміни тканин пародонта при продуктивному запаленні. При дослідженні епулісів ми виявили, що мікроскопічно цей патологічний процес призводить до локуарної резорбції кісткової тканини. Особливо це спостерігаються у гігантоклітинному епулісі. Найбільший рівень метилування ДНК спостерігався у гігантоклітинному епулісі.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор підсумовує результати проведеного дослідження і проводить співставлення їх з даними інших дослідників, підкреслює нові дані одержані під час виконання дисертації, даючи їм практичну оцінку.

Висновки дисертації відповідають меті і завданням дослідження, повністю впливають з результатів власних досліджень.

Достовірність положень і висновків, сформульованих у дисертації сумнівів не викликає. Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Це обумовлено, з одного боку, достатньою кількістю матеріалу дослідження, використання цілого комплексу сучасних методів досліджень, які застосовані автором, а з іншого – достовірним рівнем статистичного опрацювання отриманих

результатів.

5. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Основні наукові результати повністю висвітлені у наукових працях автора, загальна кількість яких складає 41 робіт (серед яких 28 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для медичних наук та закордонних наукових виданнях, що реферуються БД «Scopus» та одна монографія). Матеріали досліджень неодноразово доповідалися на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях, що представлено у 10 опублікованих тезах. Автором отримано один патент України на корисну модель. 6 наукових робіт опубліковано одноосібно.

6. Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення.

Після вивчення роботи можна зробити висновок, що у структурному й змістовному відношенні дисертація та автореферат відповідають вимогам щодо докторських дисертаційних робіт. Принципових зауважень до дисертації та автореферату немає. Але в дисертації мають місце окремі недоліки, зокрема:

- в роботі досить детально і різносторонньо на сучасному рівні можливостей обґрунтовані пато- і морфогенетичні механізми розвитку пародонтитів, а також різних типів епулісів. Хотілось би щоб такий значний фактичний науковий матеріал мав прямий клінічний вихід і враховувався практичними лікарями в своїй роботі. Тому, на мою думку, при формулюванні висновків і положень дисертаційної роботи слід було б тісніше пов'язувати отримані результати з їх з клінічним значенням;

- в дисертації власні дослідження представлені одним розділом, який має 9 підрозділів. В них розкриваються і експериментальні, і клінічні, і молекулярно-генетичні дослідження при хронічних пародонтитах, при різних типах епулісів тощо. На мою думку, було б доцільніше виділити кілька розділів власних досліджень з метою упорядкування результатів дослідження;

-в тексті зустрічаються термінологічні неточності, наприклад, такі як: «етіопатогенез»; «морфогенез регуляторних механізмів», «перехід запалення в різні типи епулісів» тощо;

- автор вживає невдалі вирази, наприклад: «померлі донори», «запалення у щурів та людей», «цілісний організм» тощо;

- зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки.

В порядку дискусії виникли такі запитання:

1. Яке практичне значення має включення в алгоритм гістологічної діагностики різних типів епулісів дороговартісних імуногістохімічних досліджень?
2. Чи призводить оперативне видалення епулісів до змін клінічного перебігу пародонтитів?
3. Які, на Вашу думку, слід запропонувати можливі патогенетичні шляхи клінічної корекції прогресування процесів запалення і розвитку патологічної регенерації при пародонтитах, виходячи з результатів проведених досліджень?

7. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці. Отримані результати можуть бути використані при розробці нових підходів і способів профілактики, прогнозування і патогенетичного лікування пародонтитів та попередження їх наслідків. Автором було створено алгоритм патоморфологічної діагностики гігантоклітинного епулісу для впровадження у патологоанатомічну практику, який наведений у відповідному інформаційному листі №381. Результати дослідження також можуть бути використані в практичній роботі лікарів стоматологічних спеціальностей, а також впроваджені в навчальний процес кафедр патологічної анатомії, патологічної фізіології, стоматології, хірургії у розділах, що стосуються захворювань тканин пародонта. Основні положення

роботи вже впроваджені в навчальний процес і наукові розробки ряду кафедр медичних ВУЗів України.

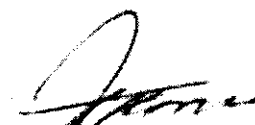
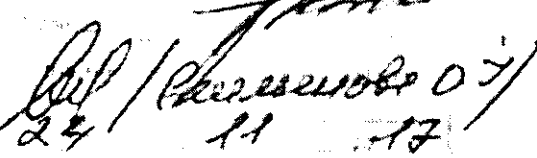
8. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кузенка Євгена Вікторовича "Особливості патогенезу та морфогенезу запальних захворювань пародонта" є завершеною самостійно виконаною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують важливу наукову проблему патологічної анатомії, а саме – розкривають патогенез та морфогенез запальних захворювань пародонта, що є морфологічним підґрунтям для розробки нових підходів до профілактики, діагностики та прогнозування перебігу захворювань.

Дисертаційна робота Кузенка Є.В. за актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях їх відповідає вимогам ДАК України пункту 10 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

**Офіційний опонент,
завідувач кафедрою
патологічної анатомії №2
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
д. мед. наук, професор**

Гичка С.Г.

24 / 11 / 17