

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Кузенка Євгена Вікторовича «Особливості патогенезу та морфогенезу запальних захворювань пародонту» подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

1. Актуальність обраної теми дисертації.

В теперішній час захворювання органів порожнини рота є одними з найпоширеніших в більшості країн світу. В останні роки, крім каріозних уражень твердих тканин зуба значної поширеності здобули захворювання пародонту, в основі яких виділяють запальні, дистрофічні та пухлиноподібні патологічні процеси. Згідно даних ВООЗ, основну проблему в пародонтології становлять запальні ураження пародонта, які зазвичай ускладнюються утворенням зубоясенного кармана, деструкцією кісткової тканини. Внаслідок зазначених процесів спостерігається підвищена рухливість та втрата зубів, що супроводжується значним порушенням жувальної функції та негативно впливає на якість життя.

Більшість дослідників вважають, що первинний запальний процес у яснах є пусковим із подальшим розвитком патологічного ясенного кармана та вторинної резорбції альвеол. Інші автори вважають, що в окремих випадках пародонтит починається в яснах у вигляді хронічного запалення з подальшою резорбцією кісткової тканини альвеолярного відростку. Цілком доведеним можливо вважати сприяння у розвитку пародонтиту загальних факторів, таких як: перенесені інфекційно-токсичні захворювання, порушення трофіки та обміну речовин, порушення нейрогуморальної регуляції, віковий фактор, нестачу вітамінів, імунні порушення. Окремі автори пов'язують розвиток пародонтиту із склерозом артеріальних судин пародонта, що внаслідок порушення кровопостачання призводить до зниження місцевого імунітету.

Одними з основних етіологічних чинників розвитку патології пародонта є бактерії, а також їх екзо- та ендотоксини, що опосередковано та безпосередньо спричиняють такі зміни: збільшення проникливості капілярів, яка зумовлює ексудативні прояви запального процесу; порушення лізосомальних мембран із виходом у клітину та за її межі лізосомальних гідролаз, здатних пошкоджувати різні клітинні й тканинні компоненти; стимулювання вироблення макроергічних сполук у процесах окисного та гліколітичного фосфорилування; стимулювання синтезу медіаторів запалення; модифікацію субстрату запалення; зміну молекулярної конфігурації тканинних компонентів; цитотоксичну дію, що призводить до стимулювання проліферативної фази запалення та посилення запального процесу.

Дослідженнями останніх років доведено, що ряд ДНК-репаративних систем мають ієрархічну структуру, яка частково елімінує вплив несприятливих факторів. Тканини пародонта в цьому сенсі не є винятком. ДНК-репаративні системи зумовлюють функціональну та фізіологічну цілісність геному ДНК-вмісних органел клітин від продуктів із сторонньою генетичною інформацією, ендогенних перекисних та алкілувальних продуктів. У більш широкому розумінні ДНК-репаративні системи реалізують захист дво- та одноланцюгової ниток ДНК від пошкоджувальних речовин екзо- та ендогенного походження.

Вивченню прямої та непрямой алкілувальної дії бактеріальних токсинів на тканини пародонта людини та експериментальних тварин присвячені поодинокі праці зарубіжних авторів, в більшості яких доводиться негативний вплив цієї дії на органи та системи організму. При цьому клітини з високим ступенем метаболізму мають більш високий рівень репаративних ензимів. До основних механізмів токсичної дії алкілувальних сполук необхідно віднести їх безпосередній та опосередкований вплив на ДНК, що відбувається за рахунок алкілування ферментних систем і пошкодження генетичного апарату клітини.

На теперішній час серед дослідників немає єдиної думки щодо етіології патогенезу та морфогенезу епулісів різних гістологічних типів. Так, одні

автори вважають епуліси справжніми пухлинами або пухлиноподібними утвореннями, інші розцінюють їх як місцеву фіброзну остеодистрофію або результат регенераційно-відновного процесу, треті – як наслідок хронічних запальних або нейроендокринних порушень. Такий стан питання потребує подальшого вивчення даної проблеми з застосуванням комплексу сучасних методик дослідження.

Таким чином, з огляду на викладене вище виконані автором дослідження слід вважати актуальними та такими що направлені на вирішення завдань як практичної охорони здоров'я, так і теоретичної медицини з позицій патологічної морфології, молекулярної генетики та патологічної фізіології.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану 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 фрагменту науково-дослідної роботи

3. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукові положення і висновки дисертаційної роботи цілком відповідають меті і задачам дослідження, ґрунтуються на фактичному матеріалі, отриманому на достатній вибірці. Автором оброблені та проаналізовані клінічні данні, секційний, біопсійний матеріал та результати експерименту. Дисертантом вдало підібрано комплекс методів дослідження, зокрема, таких як традиційні гістологічні методики, імуногістохімічні дослідження, растрова електронна мікроскопія, спектрофотометрія ДНК, ДНК-кометний електрофорез. Отримані результати були оброблені статистично з застосуванням кластерного, кореляційного, багатофакторного аналізів та т критерію Стьюдента. Усі використані методики є загальноновизнаними та такими, що знайшли використання у наукових дослідженнях медико-

біологічного спрямування як в Україні так і за кордоном.

Дисертантом проведений глибокий пошук і аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, про що свідчить список використаних літературних джерел, який містить 481 посилку, з них 452 викладені латиницею.

Аналіз і узагальнення результатів досліджень проведені ретельно, коректно. При аналізі отриманих результатів досліджень автор використовує посилання на опрацьовані ним достатню кількість наукових праць вітчизняних та закордонних авторів. Висновки дисертаційного дослідження є цілком обґрунтованими і логічно витікають з отриманих результатів та їх аналізу.

Отримані результати досліджень та основні положення роботи були оприлюднені та апробовані на численних наукових форумах, зокрема: Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих учених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 2012–2016); Всероссийской конференции, посвящённой 155-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова «Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время» (Санкт-Петербург, 2014–2015); XI Міжнародній науковій конференції студентів та молодих учених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2014); науково-практичній конференції за міжнародної участі «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та ший» (Полтава, 2014–2015); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Спорт у нашому житті: проблеми фізичного виховання та лікувальної фізкультури» (Луганськ, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я» (Запоріжжя, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Теоретичні та практичні проблеми розвитку сучасної медичної науки» (Одеса, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції за міжнародної участі, присвяченій 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології Запорізького

державного медичного університету «Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології» (Запоріжжя, 2015); науково-практичній конференції «Гофунговські читання» (Харків, 2015); Національному українському стоматологічному конгресі «Міжнародні стандарти профілактики та лікування і їх впровадження в практику лікаря-стоматолога» (Київ, 2015); VII науково-практичній конференції «Інноваційні технології в стоматології» (Тернопіль, 2015).

Все перераховане дозволяє стверджувати, що ступінь обґрунтованості положень та висновків, сформульованих у дисертації, не викликає сумнівів.

4. Наукова новизна одержаних результатів.

В представленій на рецензування роботі вперше 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 вперше проведено дослідження як на фенотипічному, так і на молекулярному рівні, що пояснює додаткові ланки патогенезу у тканинах пародонта при його запаленні.

Вперше при пародонтитах на тлі пошкодження ДНК з'ясовані гістологічні та імуногістохімічні зміни в пародонті та вивчений кореляційний зв'язок між ними залежно від стадії хвороби.

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

Вперше за результатами ДНК-кометного форефу 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 ступеня експресії генів на рівні білка: 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.

5. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахових виданнях.

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

6. Теоретичне значення роботи.

Дисертаційна робота є ґрунтовним науковим дослідженням, яке має вагомe значення як для патологічної морфології, так і для практичної стоматології, надаючи нові відомості та поглиблюючи існуючі знання, щодо особливості морфогенезу та патогенезу пародонтитів та різних видів епулісів на підставі вивчення комплексу біохімічних, морфологічних, імуноморфологічних, метаболічних, імунних, запальних і протеолітичних показників.

У роботі започатковано сучасний напрямок у стоматології та патологічній анатомії, що базується не лише на клінічних проявах пародонтитів та ролі мікроорганізмів, які спричинюють розвиток основних стоматологічних захворювань, а й на значних епігенетичних факторах в етіопатогенезі ушкоджень пародонта.

7. Практичне значення роботи.

Результати проведених досліджень доцільно використовувати в практичній діяльності лікарів стоматологів. Зокрема, враховуючи отримані в

роботі данні пацієнтам із запаленням тканин пародонта доцільно проводити комплексне дослідження, що передбачає гістологічне та імуногістохімічне дослідження (MGMT, Ki-67, MMP1), інфрачервону спектрофотометрію ДНК з метою встановлення порушень репарації і проведення відповідної їх корекції. Також слід зазначити, що визначення показників клітинного складу інфільтрату при ушкодженні тканин пародонта (CD3, CD79A, OPN, CD68) є перспективним для ідентифікації патологічного процесу у пародонті, а також з метою оцінювання результатів проведеного лікування. Результати проведених досліджень обґрунтовують доцільність проведення хворим із гігантоклітинним епулісом раціонального протезування з використанням ортопедичних конструкцій із мінімальним вмістом Co та Cr для прискорення репаративних процесів та унеможливлення алкілувального впливу цих металів на ДНК клітин пародонта.

Отримані результати можливо використовувати у викладанні відповідних тем при вивченні патологічної анатомії, терапевтичної, ортопедичної та хірургічної стоматології у вищих медичних навчальних закладах.

Результати досліджень впроваджені у навчальний процес на кафедрах патологічної анатомії у вищих навчальних закладах України: ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Запорізького державного медичного університету, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці) та у Харківському національному медичному університеті. Результати досліджень з позитивним результатом впроваджені у практичну роботу Тернопільського обласного патологоанатомічного бюро.

8. Відповідність дисертації профілю спеціалізованої вченої ради.

За своєю темою, метою та задачами дослідження, визначеним об'єктом та предметом дослідження, використаними методами дослідження, отриманими результатами і зробленими на їх основі узагальненнями і висновками,

дисертаційна робота Кузенка Євгена Вікторовича «Особливості патогенезу та морфогенезу запальних захворювань пародонту» відповідає спеціальності 14.03.02 «патологічна анатомія» що є профільною для спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті.

9. Загальна характеристика дисертаційної роботи та автореферату.

Структура та оформлення дисертації та автореферату цілком відповідають вимогам ДАК МОН України. 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.

Вступ дисертації містить всі складові, рекомендовані ДАК України, та містить обґрунтування актуальності теми, зв'язок роботи з науковими програмами, темами, чітко сформульовані мету та завдання дослідження, його об'єкт та предмет. Також у даному розділі наведені методи дослідження які використовувались під час дослідження; показана наукова новизна одержаних результатів та їх практичне значення; зазначений особистий внесок здобувача; перераховані наукові форуми, публікації, де були викладені результати досліджень та апробовані основні положення роботи.

Розділ 1 "Огляд літератури " міститься на 39 сторінках, складається з трьох підрозділів в яких автор, посилаючись на роботи як вітчизняних так і зарубіжних авторів, висвітлює сучасні уявлення про передумови та епідеміологію виникнення захворювань пародонта, роль систем репарації ДНК та білків-шаперонів під час запалення, етіологію та морфогенез епулісів, як проліферативний процес в парадонті.

Розділ 2 – „Матеріали та методи дослідження” викладений на 23-ти сторінках. Дисертантом досить детально описані методи, які застосовувались

при виконанні дослідження: клінко-морфологічні, експериментальні, культуральні, дослідження білка та ДНК. Наведено посилання на нормативні документи, які регламентують правила поводження з дослідними тваринами.

Розділ 3 – „Результати власних досліджень” викладений на 191 сторінках, складається з 9 підрозділів, в яких автором наведені отримані результати досліджень у відповідності до сформульованих завдань. В розділі наведені результати щодо оцінювання стоматологічного статусу дорослих хворих та дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у СОКЛ та СМДКЛ, патоморфологічні та імуногістохімічні зміни в парадонті відповідно до різних форм епулісів, результати експериментального дослідження. Кожен підрозділ містить достатню кількість ілюстративного матеріалу.

Розділ 4 – „Аналіз та узагальнення результатів дослідження” викладений на 27 сторінках. Дисертант коректно та ґрунтовно узагальнює результати власних досліджень, проводить обговорення отриманих результатів, використовуючи при цьому посилання на результати інших науковців, для співставлення зі своїми даними, або для теоретичного обґрунтування власних результатів досліджень.

Висновки дисертаційної роботи сформульовані досить лаконічно, відповідають меті та завданням дослідження, ґрунтуються на отриманих результатах дослідження і відображають основний зміст роботи.

Практичні рекомендації сформульовані чітко та можуть бути враховані в роботі практикуючого лікаря-стоматолога.

Таким чином, ознайомлення з дисертаційною роботою дозволяє прийти до висновку, що вона є завершеною науковою працею, яка побудована за класичною схемою та містить всі необхідні розділи.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації і разом з 41-ю науковими публікаціями повністю відображає основний зміст роботи.

10. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані результати дисертаційного дослідження доцільно

використовувати в навчальних курсах з патологічної морфології, хірургічної, терапевтичної та ортопедичної стоматології, в практичній стоматології при діагностиці та виборі тактики лікування хвороб пародонту.

11. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

В процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні зауваження:

1. Дисертаційна робота має окремі застарілі англомовні літературні джерела.
2. По ходу викладення матеріалу зустрічаються поодинокі стилістичні та граматичні помилки, невдалі вислови.
3. Розділ «Результати власних досліджень» перенасичено цифровим матеріалом у вигляді таблиць.

Слід зазначити, що наведені зауваження не псують загальне позитивне враження від дисертаційної роботи.

Також, в плані дискусії до дисертанта виникли наступні запитання:

1. Хром як мікроелемент приймає участь у різних ферментативних процесах. Яким чином іони хрому призводять до пошкодження тканин пародонта?
2. Ви стверджуєте, що епуліси – це запальні гранульоми. На підставі комплексу яких факторів ви дійшли до такого висновку?
3. Під час імуногістохімічного аналізу спостерігалось накопичення глікофору у гігантських клітинах, як ви це можете пояснити?

12. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кузенка Євгена Вікторовича «Особливості патогенезу та морфогенезу запальних захворювань пародонту», науковим консультантом якої є доктор медичних наук, професор Романюк Анатолій Миколайович, є завершеною науковою працею, яка містить нові науково

обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову проблему суттєвого значення для патологічної анатомії та стоматології з'ясування особливостей патогенезу та морфогенезу регуляторних механізмів у розвитку запальних процесів у тканинах пародонта та різних типах епулісів.

Отримані результати досліджень можливо розглядати в якості експериментально-морфологічного обґрунтування подальшої розробки нових та удосконалення існуючих методів діагностики, та лікування захворювань пародонту.

За актуальністю, вагомістю отриманих результатів, науковою новизною та практичною значимістю, рівнем теоретичних узагальнень надана на розгляд дисертаційна робота відповідає встановленим вимогам щодо докторських дисертацій, згідно пункту 10 «Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а її автор, Кузенко Євген Вікторович заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 - патологічна анатомія.

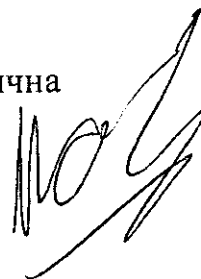
Офіційний опонент

завідувач кафедри патологічної анатомії

з секційним курсом ВДНЗУ «Українська медична

стоматологічна академія» м. Полтава

доктор медичних наук, професор



I.I. Старченко

Підпис професора Старченка І.І. засвідчую

Вчений секретар, доцент




V.L. Філатова