

МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России)
Муравьева-Амурского ул., д. 35, г.Хабаровск, 680000
тел. (4212) 30-53-11; факс (4212) 32-55-92
E-mail: rec@mail.fesmu.ru http://www.fesmu.ru
ИНН 2721020896 КПП 272101001 ОГРН 1032700296078

20.05.2024 № 5/11

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО ДВГМУ



Минздрава России
член-корр. РАН, д.м.н.
Жмереицкий К.В.

«20.05.2024» 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Фефелова Александра Александровича на тему «Некоторые

патогенетические механизмы развития хронического пародонтита и их

коррекция аутоплазмой (экспериментальное исследование)», представленной
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.3.3. – патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность избранной темы определяется высокой частотой хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта, которая, по данным разных авторов составляет от 70% до 98% населения. Здоровый пародонт встречается лишь у 10% населения России. У 52% лиц с патологией пародонта наблюдаются воспалительные проявления начального характера, тогда как у 24% населения имеются проявления средней и у 14% – тяжелой степени. Несмотря на высокую частоту и агрессивный характер течения пародонтита, его патогенетические механизмы остаются недостаточно изученными. Не установлен первичный этиологический фактор развития заболевания, при сохранении «конкуренции» инфекционной, дистрофической и воспалительной гипотезы. Известно, что большое значение имеют индивидуальные генетические особенности, включая функциональный полиморфизм генов, кодирующих образование цитокинов

врожденного и адаптивного иммунитета, однако, эти механизмы еще до конца не определены. Также нельзя считать решенной проблему лечения пародонтита: даже при интенсивном лечении остается высокий риск рецидива заболевания и трансформации в более тяжелую форму. Все это определяет важность дальнейших исследований механизмов развития хронических воспалительных заболеваний пародонта и методов их лечения.

Новизна исследования и полученных результатов

Плазмолифтинг – хорошо известный метод, широко применяемый в стоматологии. Вместе с тем, отсутствуют доказательные исследования патогенетических механизмов эффектов плазмолифтинга на молекулярном уровне. Автором впервые продемонстрирована в эксперименте и у больных хроническим пародонтитом вариабельность цитокинов: IL-1 β , TNF α , IL-10, IL-2, IL-4, IL-8, IL17, остеопонтина, цистатина С и факторов агрессии (кальпротектина, липокалина², металлопротеиназы 2 и 9, миелопероксидазы) в динамике развития патологического процесса и их коррекция при патогенетической терапии методом плазмолифтинга.

Соискателем было установлено, что при развитии хронического генерализованного пародонтита количество микровезикул в ротовой жидкости возрастает и снижается в случае успешной терапии. При этом, маркером воспаления при хроническом пародонтите является увеличение числа микровезикул смешанной слюны, образованных преимущественно макрофагами и моноцитами полости рта и несущих поверхностный маркер CD14+. Впервые показано, что высокая концентрация IL-17 свидетельствует об аутоиммунном компоненте в патогенезе хронического генерализованного пародонтита.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные результаты исследования имеют важное теоретическое и практическое значение. Теоретическое значение работы состоит в выявлении аутоиммунного компонента патогенеза хронического генерализованного пародонтита. Результаты исследования расширили представление о роли

различных цитокинов, факторов межклеточной адгезии, регуляторов соединительной ткани в патогенезе хронического воспаления пародонта.

Автор патогенетически обосновал применение богатой тромбоцитами плазмы в комплексной терапии заболевания. Показал, что использование инъекций аутоплазмы сопровождается снижением воспалительной реакции, уменьшением концентрации цитокинов и факторов агрессии в ротовой жидкости, частичным восстановлением минеральной плотности костной ткани.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации

Автором использованы современные методы исследования, включающие клинические, лабораторные (гистологические, биохимические, иммуногистохимические) и статистические методы. Доказательность исследованию придает использование экспериментальной модели хронического пародонтита на экспериментальных животных.

Сформулированные диссертантом положения, выносимые на защиту, соответствуют целям и задачам исследования, собственным полученным результатам.

Основные результаты научно-исследовательской работы были представлены на 7 межрегиональных, всероссийских и международных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты исследования могут использоваться в клинической практике и в учебном процессе, при подготовке специалистов стоматологов и иммунологов. Выявленные механизмы патогенеза хронических воспалительных заболеваний ротовой полости представляют интерес при обучении студентов медицинских ВУЗов по дисциплине «Клиническая патофизиология».

Публикации по теме диссертации

Материалы исследования опубликованы в 8 печатных работах, в том числе, 5 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них – 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа изложена на 122 страницах текста, иллюстрирована 25 рисунками, содержит 44 таблиц. Библиографический указатель включает 19 отечественных и 142 зарубежных источников. Содержание диссертации имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы.

Во введении соискатель обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и четыре задачи, решение которых позволило достичь цель исследования, излагает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, формулирует три положения, выносимых на защиту.

Обзор литературы изложен на 30 страницах и отражает современные представления о механизмах развития хронического пародонтита. Подробно проанализированы существующие теории возникновения и развития пародонтита. Рассмотрены данные литературы о клинических и биологических эффектах плазмолифтинга, роль биологически активных веществ тромбоцитов, различных популяций лейкоцитов, в противовоспалительных и регенеративных свойствах этого метода лечения. Содержание обзора свидетельствует о высоком уровне информированности соискателя по изучаемой проблеме и обосновывает актуальность предпринятого исследования.

В главе 2 изложены материалы и методы исследования: подробно описана методология моделирования индуцированного пародонтита у крыс,

дана характеристика исследуемых клинических, морфологических и иммунологических показателей у экспериментальных животных. Раздел, посвященный исследованию пациентов, содержит информацию об оценке состояния тканей пародонта, методические подходы к анализу ротовой жидкости.

Результаты собственных исследований изложены в главе 3. Подглава 3.1. главы собственных исследований посвящена клинической оценке состояния пародонта у лиц, страдающих хроническим пародонтитом. Представлены результаты исследования состояния тканей пародонта у пациентов группы контроля, а также у пациентов с хроническим пародонтитом до и после лечения плазмолифтингом. Подглава 3.2. свидетельствует о коррекции показателей врожденного и адаптивного звена иммунной системы у больных хроническим пародонтитом при их лечении методом плазмолифтинга. Приведены данные о значительном многократном возрастании количества микровезикул в ротовой жидкости пациентов с хроническим пародонтитом. Использование плазмолифтинга позволило, по сравнению со стандартной терапией, более эффективно снизить количество микровезикул. В этой группе пациентов наблюдалась нормализация количества микровезикул, имеющих маркер моноцитов CD14 и маркер активации CD66b. О более эффективной коррекции воспалительного процесса при использовании плазмолифтинга свидетельствует значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов, факторов агрессии ротовой жидкости, показателей эндотелиальной дисфункции. Особенно демонстративен представленный в подглаве 3.3. положительный эффект плазмолифтинга в отношении состояния костной ткани, подтвержденный морфологически и биохимически. Подглава 3.5. собственных результатов исследования посвящена изучению индуцированного пародонтита у экспериментальных животных. Процедура плазмолифтинга в эксперименте привела к выраженному морфологическому эффекту: уменьшению фиброзных наложений, формированию вторичного пародонтального

прикрепления, улучшению морфометрических показателей эндотелиоцитов. Экспериментальный подход позволил провести тщательное иммуногистохимическое исследование на экспрессию CD маркеров иммунокомпетентных клеток и показать большую вовлеченность Т-лимфоцитов в патогенез воспаления пародонта. Значительные изменения уровня цитокинов в сыворотке крови крыс с пародонтитом доказывают системный характер патологического процесса. Проведенный в подглаве 3.6. глубокий математический анализ позволил доказательно обосновать роль аутоиммунного компонента в патогенезе хронического воспаления как у экспериментальных животных, так и у пациентов.

Результаты исследования подтверждены количественными показателями, представленными в виде таблиц и диаграмм.

Глава 4 диссертационного исследования посвящена обсуждению полученных результатов, сопоставлению их с литературными данными.

Завершается работа пятью выводами, которые отражают основные результаты выполненного исследования и логично вытекают из них. Раздел «Перспективы дальнейшей разработки темы» позволяют наметить пути дальнейшего исследования использования аутоплазмы у стоматологических больных.

Автореферат диссертационного исследования полностью соответствует материалам диссертации, содержит наглядный иллюстративный материал, отражающий основные результаты исследования.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по оформлению работы нет. В тексте диссертации встречаются немногочисленные опечатки.

При описании исследуемых животных в разделе Материалы и методы исследования, обращает внимание несоответствие возраста и массы крыс Вистар. Согласно нашему экспериментальному опыту, а также справочнику «Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных» (СПб, 2013), крысы-самцы линии Вистар

достигают массы 200 г в возрасте около 6-7 недель, а к возрасту 18-20 недель имеют массу более 400 г. Не описана процедура введения плазмы или физиологического раствора животным. Отсутствуют сведения о номере протокола Локального этического комитета, согласовавшего проведение экспериментального исследования на животных. Неясно предложение «При морфологическом исследовании гомогенатов тканей пародонта определяли размер эндотелиоцитов (в микронах)». Непонятно каким образом выявляли эндотелиоциты в гомогенатах – изготовлялись мазки гомогенатов тканей?

Отсутствует описание критериев включения/исключения пациентов в исследуемые группы. Не указано какая местная противовоспалительная терапия проводилась пациентам. Неясно, почему несмотря на многочисленность больных с данной патологией (в тексте диссертации указано – «Частота встречаемости воспалительных заболеваний пародонта на амбулаторно-поликлиническом приеме составила более 75%, из них распространенность хронического пародонтита – 63,2 %»), были набраны столь малые группы (по 20 человек в каждой группе).

В таблицах № 3-8 показатели пациентов после проведения плазмолифтинга сопровождаются указанием на Р, по сравнению с группой больных, получающих плазмлифтинг. Вероятно, имеется в виду: по сравнению с группой больных, НЕ получающих плазмлифтинг. В таблице 11 не проставлены достоверности изменения ряда показателей.

Неясен дизайн исследования – в разделе «Материалы и методы» указано, что лечение плазмолифтингом получали 20 пациентов, а в таблице 3 раздела «Собственные исследования» указано лечение 30 пациентов.

На странице 85-86 подглавы 3.6. при описании математической модели факторного анализа у пациентов, страдающих хроническим пародонтитом, по-видимому, допущена техническая ошибка, т.к. в формуле 3 и последующем абзаце на стр 86 упоминается хронический пародонтит у животных.

Вместе с тем, указанные замечания не изменяют общую положительную оценку выполненной работы и не снижают ее научно-практическую значимость для дальнейшего изучения важнейшего вопроса повышения эффективности лечения хронического пародонтита.

В рамках дискуссии по диссертационной работе представляется интересным обсудить следующие вопросы:

Какой из эффектов плазмолифтинга – регенераторный или противовоспалительный – Вы считается ведущим в положительных эффектах лечения?

Наблюдали ли Вы случаи негативного результата лечения плазмолифтингом и в чем это выразалось?

Заключение

Таким образом, диссертация Фефелова А.А. на тему: «Некоторые патогенетические механизмы развития хронического пародонтита и их коррекция аутоплазмой (экспериментальное исследование)» по специальности 3.3.3. – патологическая физиология (медицинские науки), представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является оригинальным, законченным научным трудом. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Александр Александрович Фефелов заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию Фефелова А.А. на тему «Некоторые патогенетические механизмы развития хронического пародонтита и их коррекция аутоплазмой (экспериментальное исследование)», обсужден и утвержден на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии

20.05.2024 (протокол № 6). Присутствовало на заседании 15 чел.
Результаты голосования: «за» - 15 чел., «против» - 0, воздержавшихся - 0.

Заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии
ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный
медицинский университет» Минздрава России,
д.м.н., профессор



Сазонова Елена Николаевна

Адрес: 680000 Хабаровский край, г. Хабаровск
ул. Муравьева-Амурского, 35
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России

E-mail: rec@mail.fesmu.ru Тел: +7(4212)30-53-11

Подпись Сазоновой Е.Н. удостоверяю.

Ведущий специалист по кадрам
группы по учету кадров
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России



Ваганова Т.Г.