

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ушницкого Иннокентия Дмитриевича на диссертацию Фефелова Александра Александровича по теме: «Некоторые патогенетические механизмы развития хронического пародонтита и их коррекция аутоплазмой (экспериментальное исследование)», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) в диссертационный совет 21.2.077.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Актуальность темы научного исследования. Диссертация посвящена изучению патогенетических механизмов возникновения хронического генерализованного пародонтита, а также поиску возможных путей коррекции звеньев патогенеза с помощью, обогащенной тромбоцитами плазмы, что является актуальным в связи с широкой распространенностью данного заболевания. Помимо важности его как стоматологического заболевания, хронический пародонтит может развиваться в системное состояние, характеризующееся неразрешенным гипервоспалением, нарушением звеньев иммунной системы, дисбактериозом полости рта, кишечника и другими общесистемными изменениями, проявляющиеся в первую очередь развитием аутоиммунных заболеваний. Медикаментозное лечение пародонтита остается основным и в настоящее время. Однако используемые препараты, каждый из которых действует на какое-то определенное звено патологического процесса, имеют ряд побочных эффектов и не всегда оказывают выраженный терапевтический потенциал. Обогащенная тромбоцитами плазма имеет ряд полезных активных биологических веществ для тканей пародонта, при помощи данной методики можно реализовывать локальные и генерализованные изменения мукозального иммунитета полости рта и действовать на другие звенья патогенеза хронического пародонтита, к сожалению, не расшифрованные до сих пор, и безусловно, представляющих глубокий интерес для патофизиологии и практической стоматологии.

Актуальность темы диссертационного исследования Фефелова А.А. не вызывает сомнений, так как исследования направлены на оптимизацию изменений мукозального иммунитета полости рта при хроническом генерализованном пародонтите с помощью инъекций аутоплазмы, что имеет важное теоретическое, научное и практическое значение и всё это подтверждает своевременность, актуальность и востребованность проведённого автором исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждаются корректной и четкой формулировкой цели исследования (задачи последовательно вытекают из поставленной цели), аргументированностью и логичностью положений, выносимых на защиту, выводов работы, которые обоснованы качественным анализом фактических данных, соответствуют направлению работы и научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки). Проведен анализ достаточного количества клинического материала для получения достоверных результатов. Использованные в работе методы исследования адекватны задачам, лабораторные методы являются современными и информативными.

Статистическая обработка и корреляционный анализ проведены с применением современных прикладных программ статистического анализа.

Содержание диссертации. Диссертационная работа Фефелова А.А. традиционна и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результаты собственных исследований, обсуждения результатов и заключения. Завершается работа выводами, перспективами дальнейшей разработки темы и литературным указателем, состоящим из 161 источника, из которых 19 отечественных и 142 зарубежных. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 25 рисунками. При этом структурная основа работы отражает цель и задачи исследования.

Во введении сформулированы три положения, выносимые на защиту, представлена информация об апробации и внедрении результатов исследования.

Глава 1 «Обзор литературы» посвящена вопросам распространенности хронического генерализованного пародонтита и теориям его патогенеза, особенностям иммунитета полости рта и иммунорегулирующих пептидов ротовой жидкости, а также биологической роли, обогащенной тромбоцитами плазмы и её вкладу в формировании мукозального иммунитета полости рта. Автором показана важность и необходимость изучения патогенетической роли микровезикул в нарушении иммунитета полости рта и развитии патологических процессов пародонтального аппарата. Рассматриваются вопросы доказательной базы о том, что обогащенная тромбоцитами плазма не только играет важную роль в поддержании метаболизма гидроксиапатита кальция в тканях пародонта, но и в иммунном ответе, активность которого важна для антигенного потенциала к пародонтопатогенным микроорганизмам.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» подробно изложена клиническая характеристика обследуемых лиц, а также экспериментальных животных, которая включает несколько этапов, содержит объем используемых современных методов исследования (клинический, гистологический, иммуногистохимический) и методов статистической обработки результатов исследования с использованием основных принципов доказательной медицины.

В главе 3 «Результаты собственных исследований» представлены полученные результаты, которые подразделены на три этапа. На первом этапе диссертантом выявлено, что содержание микровезикул у пациентов с хроническим пародонтитом возрастало более чем в 11 раз. Наблюдался не только количественный сдвиг микровезикул, но и качественный, так у здоровых лиц их число, образованные всеми белыми кровяными тельцами составляли 29,5%, у лиц с воспалением пародонта – 41,15%, при этом основная масса несла маркер CD14, более трети из них имели происхождение из нейтрофилов. Автором выявлено, что на фоне терапии снижается число микровезикул. Однако при стандартной терапии хронического пародонтита их количество уменьшается лишь на 26%, а при лечении плазмолифтингом – на 85%.

На втором этапе изучены закономерности изменений содержания молекул, участвующих в мукозальном иммунитете полости рта у лиц с хроническим

генерализованным пародонтитом. При данной патологии у пациентов происходит повышение в ротовой жидкости концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (с максимальным увеличением IL-1 β , IL-2), эндотелина-1, металлопротеиназы 2. Было отмечено, что рост содержания IL-17 в ротовой жидкости свидетельствует об активации аутоиммунных процессов в полости рта у больных хроническим пародонтитом. Полученные автором данные свидетельствуют о вовлеченности всех звеньев иммунной системы в патогенез описанного патологического процесса. В эксперименте на крысах линии «Vistar» наблюдалось превалирование уровней провоспалительных цитокинов по сравнению с противовоспалительными. Так, концентрация IL-4 вообще не изменилась, и уровень IL-10 вырос в 5 раз, в то время как содержание IL-1 β и IL-2 более чем в 30 раз. Показатели IL-17 также увеличился более, чем в 5 раз, что свидетельствует об активации Т-хелперов 17 типа, активации аутоиммунных процессов и хронизации воспаления, а также об стимулировании остеокластогенеза.

На третьем этапе исследования выявлены корреляционные взаимоотношения показателей биологически активных веществ при хроническом пародонтите в сыворотке крови и гомогенатах тканей у экспериментальных животных. При развитии патологического процесса уровень изучаемых веществ значимо растет, причем в тканях он превышает значения сыворотки крови. Так, максимальный рост как в сыворотке крови, так и в тканях зафиксирован со стороны TNF α – в 163 ($p=0,0001$) и 479 ($p=0,0001$) раз, IFN γ – в 167 ($p=0,0001$) и 200 раз ($p=0,0001$), IL-1 β – в 61 ($p=0,0001$) и 440 раз ($p=0,0001$), IL-10 – в 53 ($p=0,00001$) и 330 ($p=0,0001$), IL-17 α – в 47 ($p=0,0001$) и 75 раз ($p=0,001$) соответственно. Показано, что активированные Т-хелперы (Th1, Th2 и Th17) могут продуцировать различные провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-25 и IL-17 α , которые влияя на дендритные клетки, нейтрофилы и В-лимфоциты, повышают их функцию. Выяснено что В-лимфоциты с одной стороны продуцируют антитела для распознавания бактериальных компонентов, с другой – синтез аутоантител к коллагену, фибронектину и ламинину, что способствует локальной деструкции пародонта. Автором доказано, что

резорбция костной ткани у больных с хроническим генерализованным пародонтитом сопровождается увеличением концентрации остеопонтинина в ротовой жидкости. Применение инъекций аутоплазмы приводит к снижению содержания остеопонтинина и частичному восстановлению минеральной плотности костной ткани.

В разделе «Обсуждение результатов и заключение» сделан обобщенный анализ изучаемой проблемы, проанализированы полученные результаты и предложена схема патогенеза, раскрывающая молекулярные изменения в ротовой полости на фоне хронического генерализованного пародонтита и последствия этих изменений, при применении методики инъекции аутоплазмы.

Выводы логично вытекают из результатов работы, отвечают на поставленные задачи.

Существенных замечаний по структуре и оформлению диссертации не имеется. Автореферат полностью отражает результаты диссертационного исследования. По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 работ: из них 5 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 2 в изданиях, входящих в международные базы цитирования. Опубликованные работы практически полностью отражают результаты диссертационного исследования. Материалы исследования доложены на межрегиональных научно-практических конференциях.

Значение результатов исследования для теории и практики

Наиболее важными результатами работы являются впервые установленные закономерности изменения уровня концентрации в смешанной слюне человека при пародонтологической патологии микровезикул: CD45+, CD11b, CD 66b, CD45+CD66b, CD14+CD66b, CD11b и CD66b. Установлено, что при развитии хронического генерализованного пародонтита количество микровезикул в ротовой жидкости возрастает и снижается в случае успешной терапии.

Научная новизна диссертационной работы. Данные, полученные в результате проведенной работы, являются новыми. Автором впервые выявлены особенности сдвигов в содержании молекул, участвующих в иммунитете

полости рта у экспериментальных животных, а также у лиц, больных хроническим генерализованным пародонтитом.

Впервые в эксперименте на крысах иммуногистохимическим методом представлена динамика содержания в тканях пародонта субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Автором доказано, что у животных с индуцированным пародонтитом наблюдается максимальный рост числа макрофагов и В-лимфоцитов в поврежденных тканях. Впервые показано, что высокая концентрация IL-17 свидетельствует об аутоиммунном компоненте в патогенезе хронического генерализованного пародонтита.

Продемонстрирована в эксперименте у больных пародонтитом вариабельность цитокинов: IL-1 β , TNF α , IL-10, IL-2, 4, 8, 17, остеопонтин, и факторов агрессии: кальпротектина, липокалина-2, металлопротеиназы 2 и 9, миелопероксидазы в динамике развития патологического процесса и их сдвиги при патогенетической терапии методом плазмолифтинга.

Научная значимость. Представленная диссертационная работа вносит вклад в уточнение фундаментальных знаний о патогенетических механизмах возникновения хронического пародонтита и пути их коррекции с помощью инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы. Данные полученные автором освещают до конца неизученный вид патогенетической терапии заболеваний тканей пародонта, а также пути коррекции звеньев патогенеза с помощью инъекционных методик аутоплазмы.

Практическая ценность работы состоит в обосновании необходимости более глубокого изучения и разработки иных подходов к лечению хронического генерализованного пародонтита, выявлению биохимических критериев для прогнозирования риска развития и интенсивности течения пародонтита, разработке возможных методов профилактики заболевания, а также обоснование ранней коррекции нарушений мукозального иммунитета полости рта с помощью инъекций обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

Основные положения диссертационного исследования Фёфелова А.А. внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства

здравоохранения Российской Федерации. Принципиальных замечаний к диссертации нет. В целом диссертационную работу оцениваю положительно.

Вопросы по диссертационному исследованию

1. Какие основные признаки нарушения местного иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите выявлены Вами? Не могли бы Вы пояснить генез сдвигов в ротовой жидкости иммунокомпетентных клеток, а также в гомогенатах тканей экспериментальных животных при использовании методики инъекций аутоплазмы?

2. Какими критериями патологических состояний крови пациента вы руководствовались при отказе в применении данной методики у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом?

Заключение

Диссертация Фефелова Александра Александровича на тему: «Некоторые патогенетические механизмы развития хронического пародонтита и их коррекция аутоплазмой (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Цыбикова Намжила Нанзатовича является завершенной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача по установлению патогенетической роли микровезикул, цитокинов, IL-17 в изменениях мукозального иммунитета полости рта и развитии хронического генерализованного пародонтита, а также эффективности лечения данной патологии с помощью обогащенной тромбоцитами плазмы. Предложение методики коррекции патогенетических механизмов возникновения пародонтита можно квалифицировать, как научно и практически значимое достижение. Полученные соискателем научные результаты соответствуют паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), а именно пунктам 2, 4, 5, 6, 7, 10.

По актуальности темы, новизне, научно-практической значимости, объему проведенных исследований, обоснованности полученных результатов

диссертационная работа А.А. Фефелова соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 21.2.077.01.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой терапевтической,
хирургической ортопедической стоматологии
и стоматологии детского возраста
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Восточный федеральный
университет имени М.К. Аммосова»
Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Ушницкий Иннокентий Дмитриевич

Подпись д.м.н., профессора И.Д. Ушницкого заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»
кандидат физико-математических наук, доцент **Е.Ф. Шарин**

«22» мая 2024г



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Адрес: г. Якутск, ул. Белинского, 58, каб. 315 (приемная), телефон: +7 (4112) 35-20-90 IP-телефон: 1000, приемная 1100, факс: +7 (4112) 32-13-14, эл. почта: rector@s-vfu.ru, сайт: <https://www.s-vfu.ru>.