

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Фефелова Александра Александровича на тему: «Некоторые патогенетические механизмы развития хронического пародонтита и их коррекция аутоплазмой (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Фефелова Александра Александровича посвящена актуальной проблеме – изучению механизмов нарушения основных звеньев иммунитета в развитии хронического пародонтита.

Актуальность исследования продиктована, прежде всего, недостаточностью знаний о механизмах развития данного заболевания, что определяется низкой эффективностью классического лечения.

Общепризнанным является тот факт, что заболевания пародонта представляют собой комплекс инфекционных воспалительных заболеваний полости рта, поражающих пародонтальный аппарат зуба, что сопровождается нарушениями симбиотических отношений между оральной флорой и иммунной системой хозяина, характеризующихся последовательными периодами микробного обострения, за которыми следуют периоды ремиссии, вызывая прогрессирующую деструкцию и потерю зубов. Данные научной литературы, клинических наблюдений свидетельствуют о том, что хронический пародонтит часто сопровождается изменениями в иммунной, антиоксидантной защите, гемостазе и других системах с последующими нарушениями микроциркуляции и кровоснабжения тканей пародонта. В полигенный патологический процесс вовлекаются антигенпрезентирующие клетки, специфические цитокины, хемокины, лейкоциты, В- и Т-лимфоциты. Выяснение тонких механизмов, ответственных за деградацию тканей пародонта и резорбцию костной ткани необходимо для поиска

перспективных терапевтических подходов, направленных на модулирование реакции воспаления при хроническом пародонтите.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертации Фефелова А.А. заключается в том, что выявлены оригинальные данные о содержании микровезикул CD45+, CD11b, C 66b, CD45+CD66b, CD14+CD66b, CD11bCD66b в смешанной слюне человека в норме и патологии. Впервые отмечен рост количества микровезикул в ротовой жидкости у пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом, при этом установлено снижение их уровня на фоне успешной терапии.

В эксперименте выявлена вариабельность молекулярных изменений биологических сред как в динамике развития патологического процесса, так и при патогенетической терапии методом плазмолифтинга (интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), интерлейкина-17 (IL-17), фактора некроза опухоли- α (TNF α), остеопонтина, цистатина С, кальпротектина, липокалина-2, металлопротеиназы 2 и 9, миелопероксидазы).

На основе результатов, полученных в эксперименте на крысах, автором впервые показана динамика количества субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Доказано, что индуцированный пародонтит сопровождается максимальным увеличением числа макрофагов и В-лимфоцитов в тканях. Установлена высокая концентрация IL-17 в ротовой жидкости, как одного из маркёров аутоиммунного звена патогенеза хронического генерализованного пародонтита.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором описаны некоторые новые патогенетические механизмы формирования хронического генерализованного пародонтита с участием лейкоцитарных и тромбоцитарных микровезикул, цитокинов, остеопонтина, цистатина С, кальпротектина, липокалина-2, металлопротеиназ 2 и 9,

миелопероксидазы смешанной слюны, что расширяет существующие представления о заболевании.

Полученные результаты нашли свое отражение в математической модели прогнозирования аутоиммунного компонента в развитии хронических заболеваний тканей пародонта, основанной на оценке уровня эндотелина-1 и концентрации IL-17 в ротовой жидкости пациентов. Предложено патогенетически обоснованное применение богатой тромбоцитами плазмы в комплексной терапии заболевания.

Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в научно-исследовательскую деятельность и учебный процесс на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы ясно и корректно. Научные выводы, положения подробно аргументированы и вытекают из результатов работы, соответствуя задачам исследования. Методы проведенного исследования отвечают современным требованиям, материал подвергнут адекватной статистической обработке. Численность анализируемых групп пациентов достаточна для получения достоверных данных.

Основные результаты диссертации опубликованы в 8 печатных работах, из них 5 статей – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени, в том числе две – в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования А.А.Фефелова могут найти применение не только при преподавании в ВУЗах с целью расширения

кругозора специалистов разных областей медицины, как в современных аспектах диагностики, так и в изучении патогенеза развития пародонтита, но и в клинической практике при оказании помощи пациентам с пародонтитом.

Содержание диссертации и её завершенность

Структура диссертации соответствует классическому образцу. Диссертацию изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы, включающего 161 работу, из них – 19 отечественных, 142 – зарубежных авторов, иллюстрирована 24 таблицами, 25 рисунками.

В обзоре литературы, который посвящен критическому анализу и обобщению доступной литературы, диссертант выделил нерешенные проблемы и на этой основе сформулировал цель исследования.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В исследование было включено 40 пациентов с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести». В эксперимент *in vivo* включено 40 животных, у 30 из которых был индуцирован хронический пародонтит, 10 из них проводилась стандартная терапия, 10 – применен метод инъекций аутоплазмы. В работе применены современные клинические и лабораторные (морфологические, гистологические, биохимические, иммунологические, гистохимические) методы исследований, использовались цельная кровь и ее сыворотка/плазма, гомогенаты тканей пародонта экспериментальных животных. Статистический анализ данных проведен в соответствии с современными требованиями к обработке и интерпретации полученных результатов.

В третьей главе автор описывает полученные данные о клинической оценке состояния пародонта у лиц, страдающих хроническим пародонтитом, о восстановлении показателей врожденного и адаптивного звена иммунной системы при их коррекции методом плазмолифтинга, о резорбции костной ткани, дисфункции эндотелия у данной категории лиц и их коррекции предложенным способом, о клинической, гистологической,

иммунологической характеристике индуцированного пародонтита у крыс, об аутоиммунном компоненте в патогенезе хронического пародонтита при применении факторного анализа.

В обсуждении полученных результатов проведен их всесторонний глубокий анализ и сопоставление с данными научной литературы.

Сформулированные автором выводы аргументированы и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат в полном объеме передает основное содержание диссертации, стиль изложения, способствует пониманию содержания работы.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), пунктам 2, 4, 5, 6, 7, 10.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление. При анализе работы возникли следующие вопросы:

1. В работе выявлена высокая концентрация интерлейкина-17, свидетельствующая об аутоиммунном компоненте в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. Являются ли аутоиммунные механизмы ведущим звеном патогенеза патологии или они развиваются вторично в ответ на предшествующее повреждение тканей при хроническом воспалении?
2. Зачастую при воспалении выявляется активация как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. В исследовании не выявлено повышения концентрации, в частности, противовоспалительного цитокина интерлейкина-4. Как можно объяснить отсутствие активации данного цитокина?
3. В исследовании изучались эффекты и механизмы влияния аутоплазмы, содержащей большое количество тромбоцитов, при лечении хронического пародонтита. Факторы роста тромбоцитов, влияющие на ангиогенез разделяют на проангиогенные и антиангиогенные, и от их

баланса и будут зависеть сроки восстановления пародонта. От каких факторов будет зависеть активация именно проангиогенных факторов при лечении аутоплазмой?

4. Помимо тромбоцитов аутоплазма содержит еще и лейкоциты. Могут ли эти лейкоциты влиять на течение воспалительного процесса при инъекциях аутоплазмы? Также по данным литературы показано, что богатая тромбоцитами плазма содержит в высоких концентрациях провоспалительные цитокины. Могут ли данные цитокины усиливать воспаление при хроническом пародонтите? Существует ли возможность при получении аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами, дополнительно удалять из нее потенциальные факторы агрессии? И на сколько это целесообразно?
5. Возможен ли подобный эффект, который был продемонстрирован при применении аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами, при использовании в качестве лечебного воздействия собственной тромбоцитарной массы, которую получают по технологии заготовки компонентов крови для гемотрансфузии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Фефелова Александра Александровича на тему: «Некоторые патогенетические механизмы развития хронического пародонтита и их коррекция аутоплазмой (экспериментальное исследование)» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную с применением современного комплекса методов клинического, лабораторного исследования, в которой решена научная задача по изучению важных патогенетических механизмов нарушения основных звеньев иммунитета в развитии хронического пародонтита и по оценке патогенетической коррекции аутоплазмой в эксперименте и клинике.

Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (ред. от

25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, а её автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук (14.03.03 –
патологическая физиология, 14.01.05 – кардиология),
доцент, профессор кафедры патологической
физиологии и клинической патофизиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Синд

Шилов Сергей
Николаевич

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. +79139866982;
e-mail: newsib54@gmail.com

«27» мая 2024 г.

