

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ушницкого Иннокентия Дмитриевича на диссертацию Путневой Александры Сергеевны по теме: «Патогенетическая роль D-гиповитаминоза в нарушении иммунитета полости рта и развитии кариеса», 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 к поиску изменений в мукозальном иммунитете полости рта при кариесе на фоне дефицита витамина «D», что является актуальным в связи с широкой распространенностью кариеса (кариес продолжает оставаться важной проблемой общественного здравоохранения в большинстве стран), так и в связи с тем, что большая часть населения России имеет скрытую форму D-гиповитаминоза. Клинические и эпидемиологические данные показывают наличие связи между уровнем витамина «D» в крови и частотой, а также интенсивностью течения кариеса зубов. Витамин «D», как известно, регулирует метаболизм кальция и фосфатов, но данное соединение не только играет важную роль в поддержании минерализации твердых тканей зуба, а также является иммуномодулирующим гормоном. По результатам последних исследований стало известно, что витамин «D» имеет важное значение для нормального функционирования иммунной системы, от активности которой зависит, в том числе и кариесрезистентность. И рецептор витамина «D» (VDR), и метаболизирующие ферменты экспрессируются различными типами иммунных клеток, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Экспериментальные исследования показали, что витамин «D» оказывает существенное биологическое действие на врожденную и адаптивную иммунную системы.

Актуальность темы диссертационного исследования Путневой А.С. не вызывает сомнений, так как исследования направлены на оптимизацию изменений мукозального иммунитета полости рта при кариесе на фоне дефицита витамина «D», 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. Используемые в работе методы исследования адекватны задачам, лабораторные методы являются современными и информативными.

Наиболее важными результатами работы являются впервые установленные закономерности изменений содержания защитных белков, растворимых форм костимулирующих и коингибирующих молекул, компонентов иммунной системы и ММР-9, ММР-2 в смешанной слюне при кариесе в зависимости от степени интенсивности и на фоне различного статуса 25(ОН) витамина «D» в организме, впервые выявленные существенные сдвиги в содержании растворимых форм костимулирующих и коингибирующих молекул в слюне у лиц с кариесом на фоне недостатка витамина «D», разнонаправленные изменения факторов иммунитета в ротовой жидкости при кариесе на фоне различного статуса витамина D, где впервые показано, что при высокой степени интенсивности кариеса глубина сдвигов в иммунологических показателях ротовой жидкости увеличивается.

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

Содержание диссертации. Диссертационная работа Путневой А.С. традиционна и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результаты собственных исследований и заключения. Завершается работа выводами, перспективами дальнейшей разработки темы и литературным указателем, состоящим из 174 источников, из которых 57 отечественных и 117 иностранных источников. Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15

таблицами и 9 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 кариеса высокой степени интенсивности и теориям его патогенеза, особенностям иммунитета полости рта и иммунорегулирующих пептидов ротовой жидкости, а также биологической роли витамина «D» и его вкладу в формировании тканей зуба и иммунитета полости рта. Автором показана важность и необходимость изучения патогенетической роли D-гиповитаминоза в нарушении иммунитета полости рта и развитии патологических процессов твердых тканей зубов деминерализирующего характера. Рассматриваются вопросы доказательной базы о том, что активная форма витамина «D» не только играет важную роль в поддержании метаболизма кальция и фосфата в тканях зуба, но и в иммунном ответе, активность которого важна для кариесрезистентности.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» подробно изложена клиническая характеристика обследуемых лиц, которая включает несколько этапов, содержит объем используемых современных методов исследования (клинико-эпидемиологический, лабораторный, социологический) 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 25(OH) витамина «D» в крови у 33,9% молодых лиц был на уровне в пределах нормальных значений, у 52,3% наблюдался его недостаток, а у 13,7% обследуемых данные интерпретировались как дефицит. При этом доказано, что содержание метаболита витамина «D» – 25(OH)D в крови у пациентов с кариесом высокой степени интенсивности имеет низкие значения.

На втором этапе изучены закономерности изменений содержания молекул, участвующих в мукозальном иммунитете полости рта у лиц с кариесом различной степени интенсивности и различным уровнем витамина D в организме. При этом у лиц с кариесом, в слюне при высокой интенсивности

патологического процесса содержание секреторного IgA снижается и более существенно при недостатке 25(OH)D. Содержание кателицидина LL-37 на фоне нормального уровня 25(OH)D в организме увеличивается, а при его недостатке – существенно снижается; уровень α -дефензинов 1-3 на фоне нормальных значений 25(OH)D и высокой интенсивности кариеса увеличивается, а при недостатке/дефиците 25(OH)D и кариесе – падает. Тем временем количество LBP увеличивается при кариесе средней степени интенсивности и нормальном значении 25(OH)D, а при высоких цифрах индекса КПУ, вне зависимости от уровня сывороточного 25(OH)D, концентрация этого белка снижается. Впервые показано, что изменения факторов иммунитета в ротовой жидкости при кариесе на фоне различного статуса витамина D выглядят не одинаково.

На третьем этапе исследований выявлены корреляционные взаимоотношения между изученными лабораторными и клиническими показателями, где установлена взаимосвязь между значениями матриксных металлопротеаз и уровнем растворимых коингибирующих и костимулирующих молекул, которые указывают на основное происхождение ферментов в ротовой жидкости при кариесе, а именно на их выделение иммунными клетками: нейтрофилами, макрофагами и моноцитами, или ли же – на существенную роль ММР в иммунологических реакциях. Установленные корреляционные взаимосвязи, безусловно, помогут объяснить роль нарушений мукозального иммунитета в развитии множественного кариеса.

В разделе «Обсуждение результатов и заключение» сделан обобщенный анализ изучаемой проблемы, проанализированы полученные результаты и предложена схема, раскрывающая молекулярные изменения в ротовой полости на фоне дефицита витамина «D» и последствия этих изменений, ведущих к активации кариозного процесса.

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 4 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 международной и межрегиональных научно-практических конференциях.

Значение результатов исследования для теории и практики

Научная новизна диссертационной работы. Данные, полученные в результате проведенной работы, являются новыми. Автором впервые выявлены особенности сдвигов в содержании молекул, участвующих в иммунитете ротовой полости у лиц с кариесом на фоне недостатка витамина «D», характеризующиеся однотипной направленностью при средней и высокой степени интенсивности кариеса, а именно снижением уровня костимулирующей молекулы В7.2 и коингибирующих молекул PD-1, Tim-3, LAG-3.

Впервые показаны разнонаправленные изменения факторов иммунитета в ротовой жидкости при кариесе на фоне различного статуса витамина «D»: при нормальных значениях витамина «D» изменения характеризуются повышением уровня противомикробных пептидов, костимулирующей молекулы В 7.2, а при недостатке витамина «D» – уменьшением содержания данных соединений и существенными сдвигами в изучаемых показателях – снижением уровня секреторного IgA, кателицидина LL-37, α -дефензинов 1-3, LBP, Free Active TGF-b1, значительным повышением концентраций IGFBP-4, ICAM-1, MMP-9, MMP-2 в смешанной слюне.

Научная значимость. Представленная диссертационная работа вносит вклад в уточнение фундаментальных знаний о механизме влияния витамина «D» на иммунитет. Исследование расширяет гипотезу о патогенетической роли «D» гиповитаминоза в развитии кариеса зубов.

Практическая ценность работы состоит в обосновании необходимости разработки персонифицированных подходов к лечению кариеса высокой степени интенсивности, выявлению биохимических критериев для прогнозирования риска развития и интенсивности течения кариеса, разработке возможных методов профилактики заболевания, а также обоснование ранней коррекции нарушений мукозального иммунитета полости рта.

Основные положения диссертационного исследования Путневой А.С. внедрены в учебный процесс кафедр терапевтической стоматологии с курсом пропедевтики стоматологических заболеваний, патологической физиологии, химии и биохимии 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. У лиц с высоким уровнем интенсивности кариеса зубов на фоне низкого уровня 25(ОН) витамина «D» определяется существенное снижение концентрации всех защитных белков ротовой жидкости. Для коррекции или устранения таких нарушений местного иммунитета полости рта при высоком уровне интенсивности кариеса зубов на фоне низкого уровня 25(ОН) витамина «D» какие основные патогенетические принципы существуют?

2. Какие основные признаки нарушения местного иммунитета при кариесе выявлены Вами? Не могли бы Вы пояснить генез сдвигов в ротовой жидкости?

3. Изменения уровня костимулирующих и коингибирующих молекул ротовой жидкости в патогенезе кариеса совершенно новый факт, требующий осмысления. Кроме того, Вы выявили связь между содержанием витамина D и названными молекулами, что дает выход на уровень общей патологии. Не могли бы Вы, попытаться объяснить механизм этих сдвигов?

Заключение

Диссертация Путневой Александры Сергеевны на тему: «Патогенетическая роль D-гиповитаминоза в нарушении иммунитета полости рта и развитии кариеса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Цыбикова Намжила Нанзатовича, соответствует паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является завершённой самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача по установлению патогенетической роли дефицита 25(ОН) витамина «D» в изменениях мукозального иммунитета и развитии кариеса высокой степени интенсивности, что можно квалифицировать, как научно и практически значимое достижение.

По актуальности темы, новизне, научно-практической значимости, объёму проведенных исследований, обоснованности полученных результатов диссертационная работа А.С. Путневой 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

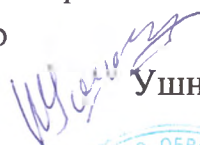
Медицинского института ФГАОУ ВО

«Северо-Восточный федеральный
университет имени М.К. Аммосова»,

Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации, доктор

медицинских наук, профессор



Ушницкий Иннокентий Дмитриевич



ЗАБЕРЯЮ

Управление по работе с персоналом и кадровой политике

начальника УРПКиП СВФУ

Бердубаилов А.Е.

« *август* » 20 *12* г.

Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования. 677013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27 Телефон: 8 (4112) 49-69-61; e-mail: incadim@mail.ru