

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
доктора медичних наук, професора,
завідувача кафедри терапевтичної стоматології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
БОРИСЕНКА АНАТОЛІЯ ВАСИЛЬОВИЧА
на дисертаційну роботу
Горголь Костянтина Олеговича
**«Молекулярно-генетичні основи діагностики захворювань пародонта
в осіб молодого віку»**
представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.008 при
Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
що утворена наказом МОН України від 04.12.2020 № 1502 для розгляду
та проведення разового захисту на здобуття наукового ступеня доктора
філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221
«Стоматологія».

I. Актуальність теми.

На сьогоднішній день розповсюдженість захворювань пародонта в Україні є досить значною. В 2016 році, за даними ВООЗ, захворювання пародонта стали 11-ми за значимістю серед найбільш поширених захворювань в світі. Тривожним є зростання розповсюдженості захворювань пародонта у осіб молодого віку. Роботами багатьох авторів встановлені причинні фактори, виявлені окремі ланки патогенезу, що лежать в основі появи і прогресування захворювань пародонта. Рання діагностика захворювань пародонта з прогнозом їх можливого розвитку залишається актуальною проблемою сучасної стоматології. Більш глибоке розкриття механізмів розвитку і прогресування генералізованих захворювань пародонта, розробка доступних критеріїв діагностики цих захворювань у молодому віці дозволять дати практичному лікарю науково-обґрунтований підхід не тільки до тактики лікування таких пацієнтів, але і що особливо важливо - профілактиці прогресування цих хронічних патологічних процесів.

Останнім часом зростає кількість робіт, присвячених генам-маркерам розвитку пародонтиту. Незважаючи на збільшення кількості досліджень поліморфізму генів, опубліковані результати досить суперечливі, що вказує на необхідність подальшого пошуку маркерів розвитку генералізованого пародонтиту. Комплексне клініко-лабораторне обстеження осіб молодого віку (18-25 років) з виявленням особливостей перебігу захворювань пародонта в цьому віці з використанням лабораторних методів діагностики для визначення біохімічного фенотипу, молекулярно-генетичного профілю з оцінкою ген-генної взаємодії дозволить розробити науково-обґрунтований підхід до ранньої діагностики та сформувати на цій основі алгоритм диспансеризації та програму профілактики осіб молодого віку з захворюваннями пародонта, що обумовлює актуальність теми дисертаційної роботи. Це дозволить створити систему діагностичних заходів генералізованих захворювань пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) шляхом вивчення на біохімічному і молекулярно-генетичному рівні потенційних маркерів ризику.

Враховуючи вищевикладене, тема дисертаційної роботи К. О. Горголь є своєчасною і актуальною для нинішнього стану терапевтичної стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота К. О. Горголь є фрагментом науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Сучасний погляд на питання діагностики, профілактики та прогнозування основних стоматологічних захворювань в осіб молодого віку» (номер державної реєстрації 0117U002465). Здобувач є безпосередньо виконавцем окремого фрагменту зазначененої теми.

П. Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове та практичне значення дисертаційної роботи.

Метою дисертаційної роботи К. О. Горголь є вивчити роль біохімічних і молекулярно-генетичних механізмів у розвитку патологічних змін в тканинах пародонта осіб молодого віку (18-25 років) для визначення нових підходів до ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювань тканин пародонта.

Для вирішення даної наукової задачі автором поставлені конкретні задачі дослідження стосовно проведення пародонтологічного обстеження осіб молодого віку (18–25 років) з метою виявлення розповсюдженості та особливостей клінічних проявів генералізованих захворювань пародонта; визначення біохімічного фенотипу осіб молодого віку з генералізованими захворюваннями пародонта; дослідження молекулярно-генетичного профілю осіб молодого віку різної статі з генералізованими захворюваннями пародонта; розроблення нового алгоритму диспансеризації осіб молодого віку з персоніфікованим контролем пародонтального статусу залежно від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю.

Дисертаційна робота К. О. Горголь виконана на сучасному науковому рівні та достатньому клінічному та лабораторному матеріалі. Для вирішення поставлених у дисертації задач автором проведенні клінічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, статистичні та інші лабораторні дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості клінічних спостережень (обстежено 155 осіб молодого віку), лабораторних та статистичних досліджень. Використані методи сучасні, адекватні поставленим задачам дисертаційної роботи та дозволяють отримати вірогідні результати. Об'єм клінічних, біохімічних, молекулярно-генетичних, лабораторних досліджень достатній і дозволяє отримати достовірні результати, які оброблені математичними методами за допомогою персональних комп'ютерів.

Автором отримано нові дані щодо розповсюдженості та особливостей клінічного перебігу захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років). Поглиблено уявлення про найбільш значимий локальний фактор ризику в ініціації та розвитку захворювань пародонта (хронічного катарального гінгівіту і генералізованого пародонтиту) шкідливу звичку - тютюнопаління, яка сприяє більш високій поширеності захворювань тканин пародонта. Поглиблено уявлення стосовно підвищення в ротовій рідині осіб молодого віку

хворих на катаральний гінгівіт і генералізований пародонтит вмісту NO, яке відображає як появу перших симптомів запалення в тканинах пародонта, так і негативний вплив тютюнопаління на розвиток патологічного процесу в тканинах пародонта. Визначено, що рівень інтерлейкінів (IL-4, L-1 β) та ФНП-а в ротовій рідині осіб молодого віку з різним станом тканин пародонта підтверджує їх роль і має прогностичну значимість в ініціації та розвитку генералізованих захворювань пародонта. На підставі молекулярно-генетичного обстеження осіб молодого віку (18-25 років) з різним станом тканин пародонта вперше встановлено 4 варіанта молекулярно-генетичних профілів. Залежно від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю розроблений протокол диспансеризації осіб молодого віку.

Практичне значення даної дисертаційної роботи полягає в обґрунтуванні та розробці способу прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років), який дає можливість виявити захворювання на доклінічному етапі для своєчасного проведення заходів первинної профілактики.

Доведена ефективність запропонованих автором методик лікування переконливо підтверджена позитивними клінічними, імунологічними, біохімічними та лабораторними даними. Клінічні спостереження протягом 12 міс. за особами молодого віку з різним станом тканин пародонта і з різними варіантами молекулярно-генетичного профілю показали, що провідну роль у розвитку захворювань пародонта має індивідуальний генетичний профіль. Розроблений протокол диспансеризації з персоніфікованим контролем стану пародонта залежно від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю дозволяє виявити стан передхвороби, контролювати динаміку клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту зі своєчасним застосуванням профілактичних та лікувальних заходів.

Отримані результати дозволяють автору рекомендувати патогенетично обґрунтовані запропоновані діагностичні методики для застосування в широкій стоматологічній практиці в стоматологічних закладах України. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в навчально-лікувальний процес кафедр терапевтичної стоматології різних медичних інститутів та впроваджені в стоматологічних закладах різних міст України.

Отримані результати проведених наукових досліджень відображені в достатній кількості (13 робіт) надрукованих наукових праць. У фахових виданнях рекомендованих МОН України опубліковано 5 наукових робіт, 4 у зарубіжних виданнях. Отриманий деклараційний патент України на корисну модель.

ІІІ. Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення.

Дисертаційна робота К. О. Горголь «Молекулярно-генетичні основи діагностики захворювань пародонта в осіб молодого віку», побудована за традиційною схемою і складається з анотації, вступу, 7 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (292 джерела, з яких

190 кирилицею, 102 латиною) та додатків. Роботу викладено на 213 сторінках машинопису, добре ілюстровано численними 45 таблицями та 31 рисунком.

У вступі автор на основі вивчення найважливіших джерел літератури останніх років конкретно та повно обґрунтовує актуальність теми дисертації, її мету та задачі дослідження. Вступ викладений на 9 сторінках, особливих зауважень немає.

В огляді літератури представлений аналіз літератури щодо сучасних поглядів на епідеміологію, етіологію та підходи до діагностики захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку. В окремих його підрозділах розглянута поширеність захворювань пародонта в осіб молодого віку, етіологічні фактори виникнення захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку, молекулярно-генетичні та біохімічні методи діагностики захворювань тканин пародонта, сучасні підходи до діагностики захворювань тканин пародонта.

Автором критично оброблена велика кількість літературних джерел, наведена оцінка стану цього питання в стоматологічній літературі. Зроблений закономірний висновок, що питання донозологічної діагностики захворювань пародонта, профілактики цих захворювань та диспансеризації хворих не повністю визначені. Актуальним є застосування удосконалених лабораторних методів діагностики, в основу яких покладено визначення біохімічного фенотипу, молекулярно-генетичного профілю та оцінки ген-генної взаємодії.

Даний розділ займає досить значний об'єм і викладений на 33 сторінках.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» представлені методики клінічних, молекулярно-генетичних, біохімічних, лабораторних та статистичних досліджень. В окремих підрозділах представлені методики проведених досліджень, загальна характеристика обстежених хворих. В цілому розділ викладений інформативно, на 17 сторінках, зауважень немає.

Третій розділ «Структура захворюваності і вплив провідних факторів ризику на розвиток захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (18-25 років)». В ньому представлені дані стосовно розповсюдженості захворювань пародонта серед осіб молодого віку м. Києва. Визначений рівень гігієни порожнини рота у обстежених осіб молодого віку залежно від виявлених чинників ризику. Показано, що поширеність запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта в осіб молодого віку (18-25 років) становить 73,55%, серед яких хронічний катаральний гінгівіт діагностований у 31,58%, а генералізований пародонтит початкового - I ступеня - в 66,42%. Наявність серед обстежених шкідливої звички - тютюнопаління статистично значимо ($p<0,05$) впливає на рівень гігієнічного стану порожнини рота. Розділ викладений на 6 сторінках, добре ілюстровано таблицями та малюнками.

Четвертий розділ «Особливості клінічного перебігу генералізованих захворювань пародонта в осіб молодого віку в залежності від статі, постійного фізичного навантаження і наявності шкідливих звичок». В першому підрозділі представлені особливості пародонтологічного статусу обстежених осіб молодого віку залежно від статі. Автором показана відсутність достовірних відмінностей показників, що відображають стан тканин пародонта, отриманих в осіб молодого віку в залежності від статевої приналежності. В другому підрозділі представлені особливості пародонтологічного статусу обстежених

осіб молодого віку залежно від наявності шкідливої звички – тютюнопаління. Показано, що рівень захворюваності тканин пародонта в осіб молодого віку не залежить від статі, але з появою перших ознак запалення в тканинах пародонта їх інтенсивність пов'язана з наявністю такої шкідливої звички, як тютюнопаління. В третьому підрозділі представлені особливості пародонтологічного статусу обстежених осіб молодого віку залежно від наявності регулярного спортивного навантаження. Показано, що в осіб, які займаються спортом, поширеність запального процесу в пародонті, інтенсивність кровоточивості, глибина пародонтальних кишень були достовірно менші. Отримані дані свідчать про позитивний вплив регулярних фізичних навантажень на пародонтальний статус. Розділ викладений на 15 сторінках, добре ілюстровано таблицями та малюнками.

П'ятий розділ «Зміни біохімічного фенотипу ротової рідини осіб молодого віку з генералізованими захворюваннями тканин пародонта в залежності від статі, шкідливих звичок та фізичного навантаження». У ньому представлені зміни обміну оксиду азоту в ротовій рідині при різному пародонтальному статусі в залежності від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження. Показано, що кількісний вміст оксиду азоту в ротовій рідині осіб молодого віку із захворюваннями пародонта серед осіб, які палять, по відношенню до некурячих підвищено в 1,5 і 3,5 разів, відповідно. Зроблений висновок, що підвищення в ротовій рідині вмісту оксиду азоту відображає, як появу перших симптомів запалення в тканинах пародонта, так і негативний вплив тютюнопаління на розвиток патологічного процесу в пародонті.

В другому підрозділі представлені зміни вмісту інтерлейкінів в ротовій рідині при різному пародонтальному статусі в залежності від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження. Показана тенденція до підвищення рівня IL-1 β в ротовій рідині в два і три рази в осіб з хронічним катаральним гінгівітом і генералізованим пародонтитом відповідно, по відношенню до групи осіб з інтактним пародонтом.

В третьому підрозділі представлені зміни вмісту фактора некрозу пухлин в ротовій рідині при різному пародонтальному статусі залежно від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження. Виявлене підвищення в ротовій рідині осіб обох статей з хронічним катаральним гінгівітом і генералізованим пародонтитом рівня прозапального цитокіну ФНП- α (у жінок в 2 і 9 разів, $p=0,0003$), у чоловіків в 3 і більше 10 разів, $p=0.0015$), що підтверджує його роль в ініціації запальних змін в пародонті.

Розділ викладений на 14 сторінках, добре ілюстровано таблицями та малюнками.

Шостий розділ «Молекулярно-генетичний профіль осіб молодого віку різної статі з генералізованими захворюваннями тканин пародонта». В першому підрозділі представлена оцінка ролі факторів ризику у виникненні захворювань пародонта в осіб молодого віку з різними генетичними профілями. Встановлено значення частоти поліморфного варіанту D/D гена ACE у виникненні і розвитку запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, поряд з протективним ефектом поліморфного варіанту I/I гена ACE. В другому підрозділі представлена оцінка ген-генової взаємодії і аналіз ген-факторної

взаємодії. Третій підрозділ присвячений визначенню впливу генотип-фенотипу на розвиток генералізованих захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку різної статі. Результати виконаних генетичних досліджень показали, що наявність поліморфних варіантів D/D гена ACE, T894T гена eNOS і G308A гена TNF- α призводило до збільшення ризику розвитку хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту серед обстежених осіб молодого віку, тоді як поліморфні варіанти I/I гена ACE, G894G гена eNOS і G308G гена TNF- α мали захисну дію. Тобто визначені гени, які сприяють виникненню захворювання пародонта, а які мають протекторну дію. Розділ викладений на 24 сторінках, добре ілюстровано численними таблицями і малюнками.

Сьомий розділ «Розробка і впровадження алгоритма диспансеризації з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу в залежності від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю з наданням оцінки ефективності профілактичних заходів в осіб молодого віку». Проведеними клінічними спостереженнями тривалістю 12 міс. в осіб молодого віку (18-25 років) встановлена залежність клінічних проявів хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту від індивідуального варіанту генетичного профілю. Автором показано, що провідний вплив на пародонтологічний статус має індивідуальний генетичний профіль, а не такі фактори ризику, як характер харчового раціону, гіподинамія, тютюнопаління. Отримані на тлі різних варіантів молекулярно-генетичного профілю дані дозволили дисертанту сформувати новий протокол пародонтологічної диспансеризації для цієї вікової групи.

Розділ викладений на 14 сторінках, добре ілюстровано численними таблицями і малюнками.

Заключний розділ «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» присвячений обговоренню, аналізу та узагальненню отриманих автором результатів дослідження. В ньому приведене обґрунтоване обговорення результатів проведених клінічних, імунологічних, біохімічних, молекулярно-генетичних, лабораторних та статистичних досліджень, які порівнюються з отриманими раніше даними. В цілому визначене значення отриманих результатів для теорії та практики терапевтичної стоматології.

У дисертаційній роботі автором досить інформативно представлені отримані при проведенні дослідження результати. Для уточнення хотілося б отримати відповіді на наступні питання:

1. В роботі зазначено, що був розроблений спосіб прогнозування розвитку і діагностики захворювань пародонта в осіб молодого віку на етапі передхвороби. Поясніть детальніше, в чому особливість цього способу?

2. Ви вказуєте, що провідний вплив на пародонтологічний статус має індивідуальний генетичний профіль, а не такі фактори ризику, як характер харчового раціону, гіподинамія, тютюнопаління. Чи значить, що пацієнти з таким генетичним профілем можуть нехтувати всіма цими факторами ризику і у них не буде генералізованого пародонтиту? І навпаки, пацієнти з генетичними профілем склонні до захворювань пародонта, будуть дотримувати всіх правил гігієни, а генералізований пародонтит у них буде розвиватись?

Незважаючи на виявлені незначні недоліки, принципових зауважень щодо оформлення, подання матеріалу в дисертації та суті викладених результатів немає.

Висновки витікають із проведених автором досліджень, опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

Заключення.

Дисертаційна робота К. О. Грголь «Молекулярно-генетичні основи діагностики захворювань пародонта в осіб молодого віку», є закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової задачі – вивчити роль біохімічних і молекулярно-генетичних механізмів у розвитку патологічних змін в тканинах пародонта осіб молодого віку (18-25 років) для визначення нових підходів до ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювань тканин пародонта. За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження, достовірністю і обґрутованістю отриманих результатів дослідження, висновків і практичному значенню дисертація К. О. Грголь повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент
завідувач кафедрою терапевтичної стоматології
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

