

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри терапевтичної
стоматології Української медичної стоматологічної академії
ПЕТРУШАНКО ТЕЯНИ ОЛЕКСІЇВНИ
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».

Актуальність теми. Останні десятиліття характеризуються зростаючим погіршенням стану здоров'я молодого покоління, що є результатом дії багатьох факторів, основою яких є виснаження компенсаторних можливостей організму. Актуальність діагностики ранніх проявів та ризику виникнення захворювань пародонта обумовлена низкою медико-соціальних факторів, високою частотою хвороб пародонта в осіб молодого віку - від 82% до 88 %, та втрати зубів внаслідок генералізованого пародонтиту 46-58% хворими у найбільш соціально активному віці. Тому дотепер актуальною проблемою залишається пошук ефективних методів ранньої діагностики запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта. Оскільки дисертаційне дослідження К.О. Горголь присвячене підвищенню ефективності ранньої діагностики та прогнозування перебігу захворювань тканин пародонта осіб молодого віку на основі вивчення ролі біохімічних і молекулярно-генетичних механізмів у розвитку патологічних змін пародонта, воно є актуальним, науково та практично значимим для сучасної медицини, в тому числі і стоматології.

Дисертаційна робота представляє фрагмент науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної 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).

Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.

Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки, практичні рекомендації є обґрутованими, вагомими, оскільки базуються на достатній кількості об'єктів та матеріалів досліджень, адекватних сучасних методах клініко-лабораторних, рентгенологічних спостережень. На підставі поглиблого вивчення ролі біохімічних і молекулярно-генетичних механізмів розвитку патологічних змін в тканинах пародонта осіб молодого віку (18-25 років) визначено 4 варіанта молекулярно-генетичних профілей із змінами в ротовій рідині вмісту NO, інтерлейкінів (IL-4, L-1 β) і ФНП-а, що стало підставою для розробки нового способу прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта і впровадженню нового алгоритму диспансеризації з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу.

Реалізація мети дисертаційної роботи здійснювалась на основі вивчення розповсюдженості захворювань пародонта в осіб 18-25 років за результатами ретроспективного аналізу стоматологічної медичної документації міської студентської поліклініки м. Києва за період 2011-2016 рр.; проведення діагностики пародонтологічного статусу осіб молодого віку у взаємозв'язку із оцінкою місцевих і системних факторів ризику хвороб пародонта; визначення біохімічного фенотипу та молекулярно-генетичного профілю осіб 18-25 років різного полу з генералізованими захворюваннями пародонта осіб в залежності від статі, шкідливих звичок та фізичного навантаження. Проаналізовані ген-генні і ген-факторні взаємодії комбінацій поліморфних варіантів генів (ACE, eNOS і TNF-а) з визначенням їх використання в якості генетичних маркерів у діагностиці та прогнозуванні перебігу захворювань пародонта в осіб молодого віку різної статі. Такий підхід наукових досліджень дозволив обґрунтувати і розробити новий алгоритм диспансеризації осіб молодого віку з персоніфікованим контролем пародонтального статусу залежно від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю.

Дисертантом був проведений ретроспективний аналіз 170754 медичних карт студентів 18-25 років на базі Київської міської студентської поліклініки за період 2011 – 2016 рр. Загалом всебічне стоматологічне обстеження пройшли 155 осіб, середній вік яких склав 20,3 років. У відповідності до пародонтологічного статусу вони були розподілені на три групи: I (41) - особи з клінічно здоровим пародонтом; II (36) - особи з хронічним катаральним гінгівітом; III (78) - особи з генералізованим пародонтитом початкового, I ступеня тяжкості. Молекулярно-генетичний профіль, рівень NO, вміст IL-1 β IL-4 і ФНП- α у ротовій рідині визначені у 80 осіб (21 представника I-ї групи, 22 – з II-ї, 37 – з III-ї). Лонгітудинальне клінічне спостереження тривалістю 12 місяців проведено за 40 особами молодого віку з різним станом тканин пародонта і різними поліморфними варіантами досліджуваних генів.

Використані у дисертаційній роботі методи клінічного, рентгенологічного, лабораторного дослідження сучасні, інформативні і дозволили отримати об'єктивні дані щодо стану пародонта, гігієни порожнини рота, ротової рідини, молекулярно-генетичного профілю обстежених осіб.

Проведена статистична обробка отриманих результатів із використанням t-критерію Ст'юдента, непараметричного U-критерій Мана-Уітні. Для встановлення кореляційних взаємозв'язків між показниками розраховувався парний коефіцієнт кореляції Спірмена. Оцінка достовірності відмінностей відносних показників проводилася за критерієм Хі-квадрат Пірсона. Для побудови моделі взаємозв'язку між досліджуваними генами і обчисленням їх потенціалів предикції дисертантом використаний метод мультифакторної просторової редукції (MDR_2.0)

Зазначені статистичні методи обґрунтували достовірність отриманих показників; їх обговорення, висновки дозволяють стверджувати про достатній рівень наукової вагомості, практичної значимості сформульованих дисертантом наукових положень, які доповідались на шести науково-практичних конгресах та конференціях різного рівня.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких 5

статтей у фахових виданнях України, 4 – у закордонному виданні. Пріоритетність наукових розробок підтверджена патентом України на корисну модель. Опубліковані праці повністю охоплюють всі розділи дисертації.

Результати виконаних досліджень впроваджені в навчально-лікувальний процес кафедри терапевтичної стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця, ПВНЗ «Київський медичний університет», кафедри стоматології дитячого віку ІС НМАПО імені П.Л. Шупика, а також в лікувальний процес Стоматологічного практично-навчального медичного центру НМАПО імені П.Л. Шупика, ТОВ «Сучасна сімейна стоматологія», Київської Студентської поліклініки, КНП «Київська стоматологія», Державного закладу «Центральна стоматологічна поліклініка МОЗ України».

Наукова цінність та практична значимість роботи.

Пріоритетними у дисертаційному дослідженні є прогнозування розвитку та ранньої діагностики на етапі передхвороби запальних та запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта в осіб 18-25 років, розробка протоколу диспансеризації осіб молодого віку з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу в залежності від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю, який дозволяє виявити стан передхвороби, а також контролювати динаміку клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту і генералізованого пародонтиту із своєчасним застосуванням профілактичних та лікувальних заходів. Такий диференційований підхід надасть можливість лікарю-стоматологу позитивно впливати на гальмування процесу виникнення та прогресування захворювань пародонта, що відобразиться на покращенні якості життя пацієнта.

Дисертантом отримано нові дані щодо високої розповсюдженості та особливостей клінічного перебігу захворювань тканин пародонта в осіб 18-25 років, удосконалена карта пародонтологічного обстеження, розроблена анкета-

опитувальник для визначення найбільш вагомих факторів ризику у розвитку патологічного процесу у пародонті, поглиблені представлення щодо негативного впливу тютюнопаління на стан пародонта, змін вмісту NO, рівня інтерлейкінів (IL-4, L-1 β) та ФНП-а у ротовій рідині, як маркерів ініціації та розвитку запального процесу у пародонті. Вперше констатований прямий зв'язок розвитку захворювань пародонта в осіб молодого віку із тютюнопалінням, збільшення у них частоти виявлення мутантних алелей гена TNF-а та генів ACE і eNOS. Вперше на підставі молекулярно-генетичного обстеження встановлено 4 варіанта молекулярно-генетичних профілей і виявлено, що наявність поліморфних варіантів D/D гена ACE, T894T гена eNOS і G308A гена TNF-а призводить до збільшення ризику розвитку хронічного катарального гінгівіту і генералізованого пародонтиту серед обстежених осіб молодого віку, тоді як поліморфні варіанти I/I гена ACE, G894G гена eNOS і G308G гена TNF-а мають захисну дію, що вказує на їх прогностичне значення у ранній доклінічній діагностиці запальних і запально-дистрофічних генералізованих захворювань пародонта в осіб молодого віку.

Зазначене дозволяє стверджувати про наукову цінність та практичну значимість дисертаційного дослідження.

Оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту та оформлення роботи.

Дисертація К.О. Горголь побудована за загальноприйнятою схемою, викладена на 213 сторінках друкованого тексту, з яких 169 сторінок основного тексту, містить 45 таблиць, 31 рисунок і складається із анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел літератури (292 найменування, із них 102 латиницею), додатків.

У «Вступі» дисертації переконливо обґрунтовується актуальність теми дослідження, зв'язок роботи з науковими темами, мета, завдання, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, особистий внесок автора у виконання даного дослідження, впровадження та апробація дисертаційних матеріалів. Усі складові вступу сформульовано доступно і зрозуміло.

Розділ 1 «Сучасні погляди на епідеміологію, етіологію та підходи до діагностики захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку (огляд літератури)» у чотирьох підрозділах на 33 сторінках представляє дані щодо поширеності захворювань пародонта в осіб молодого віку, уявлення про етіологічні фактори їх виникнення, сучасні підходи до діагностики захворювань тканин пародонта, в тому числі молекулярно-генетичні та біохімічні методи діагностики. Інформація розділу викладена аргументовано із логічними висновками. В той же час, на мою думку, підрозділи 1.3 та 1.4 краще було б об'єднати із назвою 1.4.

Опис об'єктів, матеріалів та застосованих методів клініко-лабораторного, рентгенологічного обстеження осіб молодого віку, статистичної обробки отриманих результатів наведені у п'яти підрозділах другого розділу. Усі підрозділи логічні за змістом та черговістю. Зайвим є опис у підрозділ 2.2 «Клінічні методи дослідження» результатів рентгенологічного обстеження.

Розповсюдженість і структура захворювань тканин пародонта осіб молодого віку м. Києва, рівень їх індивідуальної гігієни стану порожнини рота в залежності від виявлених чинників ризику хвороб описані у розділі 3. Виконаний дисертантом ретроспективний аналіз медичної документації міської студентської поліклініки м. Києва за 2011-2016 рр. показав вкрай низьку (до 1%) поширеність захворювань тканин пародонта запального та запально-дистрофічного характеру в осіб молодого віку, що свідчить про відсутність належної уваги лікарів-стоматологів під час прийому та профілактичних оглядів зазначених осіб до стану тканин пародонта. В той же час планове пародонтологічне обстеження 155 студентів закладів вищої освіти м. Києва

виявило, що лише 26,45% мають клінічно зоровий пародонт. Аналізуючи стан індивідуальної гігієни порожнини рота обстежених у зв'язку із наявністю шкідливої звички (тютюнопаління) та регулярними заняттями спортом констатовано, що спорт позитивно впливає на індивідуальну гігієну порожнини рота на відміну від тютюнопаління.

Четвертий розділ дисертації присвячений опису особливостей пародонтологічного статусу обстежених осіб молодого віку в залежності від статі, наявності шкідливої звички (тютюнопаління), регулярних спортивних навантажень. Доведено, що найбільш значущим фактором ризику в ініціації та розвитку хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту є тютюнопаління. Визначена висока поширеність захворювань тканин пародонта серед осіб молодого віку, асоційована з наявністю шкідливої звички - тютюнопаління, свідчить про необхідність кардинального підвищення якості профілактичних стоматологічних оглядів та формування мотивації в осіб молодого віку до здорового способу життя.

Відзначено, що у чоловіків III групи рівень гігієни порожнини рота був достовірно кращим серед осіб, які займаються спортом. У той же час, у жінок, які регулярно займаються спортом, констатовані достовірно менш виражені ознаки запального характеру в пародонті, менша глибина пародонтальних кишен, рівень втрати епітеліального прикріплення і кращий рівень гігієнічного стану порожнини рота ($p<0,001$) у порівнянні з показниками жінок, які не мають регулярних фізичних навантажень.

Зміни ряду досліджуваних біохімічних показників ротової рідини при різному стані пародонта в залежності від статі, наявності шкідливої звички - тютюнопаління та фізичного навантаження наведені у п'ятому розділі дисертації. Зазначено, що кількісний вміст NO у ротовій рідині жінок в групах з хронічним катаральним гінгівітом та генералізованим пародонтитом в порівнянні з групою осіб з інтактним пародонтом практично не відрізняється, тоді як у чоловіків в II та III групах виявлена тенденція до підвищення цього показника в 1,5 рази порівняно і з аналогічним показником осіб I першої групи.

Загалом вміст NO в ротовій рідині осіб молодого віку II та III груп, які палять, був достовірно вищим в 1,5 і 3,5 разів відповідно порівняно із некурцями.

Визначення цитокінового профілю за рівнем в ротовій рідині IL-4 і IL-1 β в осіб 18-25 років підвердило діагностичну цінність зазначених показників щодо прогнозування стадій розвитку патологічного процесу в пародонті. Підвищення в ротовій рідині осіб обох статей з хронічним катаральним гінгівітом та генералізованим пародонтитом рівня прозапального цитокіну ФНП- α (у жінок в 2 і 9 разів відповідно, у чоловіків в 3 і понад 10 разів) підтверджує його роль в ініціації запальних змін в тканинах пародонта.

Зауваження до розділу 5 - недоречне дублювання цифрових даних у тексті і таблиці 5.1.

Розділ 6 містить інформацію щодо дослідженого молекулярно-генетичного профілю осіб молодого віку із різним станом тканин пародонта. За даними дисертанта наявність поліморфних варіантів D/D гена ACE, T894T гена eNOS і G308A гена TNF- α призводить до збільшення ризику виникнення 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 мають протективну дію до виникнення і розвитку зазначених захворювань. Важливо, що комбінації поліморфних варіантів I/I гена ACE і G308G гена TNF- α , I/D гена ACE і G894G гена eNOS, а також G864G гена eNOS і G308G гена TNF- α сприяють зниженню ризику розвитку хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту серед осіб 18-25 років.

Доведено, що при збільшенні виявлення частоти мутантних генотипів гена TNF- α серед осіб III групи частіше виявляються і мутантні генотипи генів ACE і eNOS, що може свідчити про вплив поліморфізмів цих генів на розвиток генералізованого пародонтиту в осіб молодого віку.

У розділі 7 дисертаційної роботи представлені результати лонгітудинального клінічного спостереження тривалістю 1 рік за 40 особами молодого віку з різним станом тканин пародонта і різними молекулярно-

генетичними профілями. Після формування пакету рекомендацій щодо способу життя, індивідуальної гігієни порожнини рота, харчуванню регулярні огляди студентів проводились у терміни 3, 6 і 12 місяців. Результати клінічних спостережень тривалістю 12 місяців за динамікою розвитку патологічного процесу в тканинах пародонта в осіб молодого віку з різним молекулярно-генетичним профілем дозволили встановити залежність клінічних проявів хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту від індивідуального варіанту генетичного профілю. Суттєвим моментом є факт, що серед осіб з інтактними тканинами пародонта, але з різними варіантами молекулярно-генетичного профілю, можливо виявити пацієнтів у стані передхвороби для застосування профілактичних заходів.

Запропонований протокол диспансеризації у стоматолога осіб молодого віку з персоніфікованим контролем пародонтологічного статусу в залежності від біохімічного та молекулярно-генетичного профілю, який не тільки дозволяє виявити стан передхвороби, а також надає можливість контролювати динаміку клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту з своєчасним застосуванням профілактичних та лікувальних заходів.

На 17 сторінках розділу «Аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження» наведене деталізоване узагальнення та обговорення виконаних досліджень. Отримані дисертантом результати клініко-рентгенологічних спостережень, лабораторного обстеження проаналізовані у взаємозв'язку та динаміці виконаних досліджень.

Висновки та практичні рекомендації дисертації базуються на результатах проведених спостережень, переконливі, аргументовані.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної добросерчності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного plagiatu, самоплагіату, фабрикації та

фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Константина Олеговича Горголь «Молекулярно-генетичні основи діагностики захворювань пародонта в осіб молодого віку» є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного plagiatу.

Дисертаційна робота вносить вагомий вклад у теоретичну та практичну стоматологію. Отримані дисертантом результати доцільно впроваджувати у практичну діяльність стоматологів. Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації не має.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Які ще захворювання пародонта, крім хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту, були діагностовані Вами в осіб молодого віку та який найчастіше за локалізацією був катаральний гінгівіт?

2. Чи оцінювались такі місцеві фактори ризику запалення тканин пародонта, як пришийкові каріозні ураження зубів, патологія прикусу, аномалії зубних рядів, м'яких тканин порожнини рота? Якщо так – то яка їх роль за Вашими результатами?

3. Яка доступність для широкого клінічного використання дослідження заявленого біохімічного фенотипу та молекулярно-генетичного профілю?

Заключення

Дисертаційна робота К.О. Горголь «Молекулярно-генетичні основи діагностики захворювань пародонта в осіб молодого віку» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що виконано за спеціальністю 221 – стоматологія, в якому дисертант, базуючись на клінічних, лабораторних, рентгенологічних дослідженнях, представив науково-практичне вирішення актуального завдання сучасної стоматології - створення системи діагностичних заходів генералізованих запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта в осіб віком 18-25 років шляхом вивчення на біохімічному і молекулярно-генетичному рівні потенційних маркерів ризику.

За актуальністю та обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю отриманих результатів, адекватністю застосованих методів дослідження, достовірністю та вагомістю сформульованих наукових положень, висновків, практичних рекомендацій дисертація К.О. Горголь повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019, якою затверджено Порядок проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії та Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 221 - Стоматологія.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри терапевтичної стоматології

Української медичної стоматологічної академії

доктор медичних наук, професор



PETRUSHANKO T.O.

