

ВІДГУК

**офіційного опонента Кононенко Надії Миколаївни
доктора медичних наук, професора, завідуючої кафедри патологічної
фізіології Національного фармацевтичного університету МОЗ України
на дисертаційну роботу Микитенко Андрія Олеговича «Патогенетичне
обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на
хронічний генералізований пародонтит», подану до захисту на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 -
патологічна фізіологія до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05
при Сумському державному університеті**

Актуальність обраної теми дисертації.

За даними світової літератури, поширеність захворювань тканин пародонта досягає 98%, серед них провідну роль відіграє хронічний генералізований пародонтит. Проведена досить велика кількість досліджень щодо з'ясування механізмів альтерації тканин пародонта при його запальних захворюваннях, виявлена першочергова участь у них високоактивного мікробного фактора агресії при зниженні загальних і місцевих факторів резистентності. Однією з причин росту захворювань тканин пародонта та відсутності стійкого ефекту після проведеної терапії є порушення стабільності нормальної ендогенної мікрофлори пародонтальних тканин. Загально відомо, що провідним фактором у його розвитку відводиться пародонтопатогенам, які змінюють мікробіоценоз порожнини рота. Тому, дисбіоз порожнини рота виходить на перше місце серед патогенетичних чинників хронічного генералізованого пародонтита. Мікробіом людини – це сукупність близько 10 тисяч видів мікробів з усіма їхніми особливостями та взаємними зв'язками, які населяють слизові оболонки та шкіру. Загальний мікробіом складається із мікробних ценозів різних біотопів: назофаренгіального, урогенітального, шкіри, гастроінтестинального та ротової порожнини. Остання займає важливе місце у функціонуванні єдиної фізіологічної мікробної системи людини, зокрема, за чисельністю індигенної мікробіоти займає друге місце після гастроінтестинального біотопу. Фізіологічна мікробна система існує у двох варіантах: пристінкова, яка є ключовим компонентом так званої «біоплівки» та порожнинна, яка вільно переміщується у рідкому середовищі.

Мікробіом ротової порожнини починає формуватися з перших днів народження дитини. Його склад та функціональна активність має індивідуальний, спадково визначений характер, а також залежить від віку людини, особливостей харчування, клімату, екологічних та побутових умов і багатьох інших чинників. Ротовий біоценоз має дуже важливу, змінну, мутабельну властивість. Важливу роль у цьому можуть відігравати мультипробіотичні препарати, що є не просто набором штамів ендогенної мікрофлори, а являють собою стабільні мутуалістичні консорціуми найбільш

фізіологічних представників здорових біоценозів, що населяють біотопи організму людини. Отже, вважаємо доцільним використовувати для лікування хронічного генералізованого пародонтиту мультипробіотики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконувалась відповідно до плану наукових досліджень Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України і є складовою частиною науково-дослідних тем «Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення» (державний реєстраційний номер 0109U007982) та «Механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота за різних умов та їх корекція» (державний реєстраційний номер 0113U005913). Тема дисертації затверджена на засіданні Проблемної комісії МОЗ і НАМН України «Нормальна та патологічна фізіологія» від 25.04.2013 р. (протокол №3) та на засіданні Вченої ради факультету підготовки іноземних студентів (протокол №1 від 17.09.2013 р.).

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані А.О. Микитенко основні наукові положення та висновки обґрунтовані достатньою кількістю експериментальних досліджень. Експериментальні дослідження виконано на 46 статевозрілих щурах-самцях масою 180-220 г, яких утримували в акредитованому віварії Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно з рекомендаціями щодо проведення медико-біологічних досліджень. Клінічні дослідження проводили на 86 хворих з хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступенів тяжкості.

Перераховане вище дозволяє оцінити одержані результати наукового дослідження, основні наукові положення, висновки як обґрунтовані.

Достовірність основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій, проведених наукових досліджень та одержаних результатів.

Сформульовані А.О. Микитенко основні наукові положення та висновки ґрунтуються на використанні адекватних щодо поставлених завдань методів дослідження, а саме: клінічні, біохімічні, мікробіологічні, математично-статистичний аналіз.

Перераховане вище дозволяє оцінити одержані результати, основні наукові положення та висновки глибоких за змістом досліджень, проведених А.О. Микитенко як достовірні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше доведено, що використання мультипробіотика «Симбітер омега» за умов довготривалого введення омепразолу нормалізувало протеїназно-інгібіторний потенціал, NO-ергічну систему, запобігало розвитку оксидативного стресу та деполяризації колагенових і неколагенових білків тканин пародонта.

Уперше встановлено, що мультиштамний пробіотик групи «Симбітер» у хворих на хронічний генералізований пародонтит сприяє відновленню окисно-антиоксидантної рівноваги ротової рідини, нормалізує протеїназно-інгібіторний баланс, підвищує активність орнітиндекарбоксилази і нормалізує NO-систему.

Уперше доведено, що мультипробіотикотерапія у хворих на хронічний генералізований пародонтит суттєво нормалізує мікробіоценоз пародонтальних кишень, про що свідчить сукцесія пародонтопатогенів симбіонтною мікрофлорою.

Практичне значення одержаних результатів.

Проведені експериментальні дослідження мають теоретичне і практичне значення в галузях медицини: патологічній фізіології, клінічній біохімії, гастроентерології, стоматології.

Результати досліджень доповнюють і розширюють уявлення про механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта при гіпоацидитеті та гіпергастринемії, які є наслідками довготривалого застосування омепразолу, зокрема, стан NO-ергічної системи, про/антиоксидантний та протеїназно-інгібіторний баланс. Отримані дані є основою для наступних експериментальних та клінічних досліджень.

Результати роботи розширюють можливості профілактики і терапії хвороб тканин пародонта шляхом застосування мультипробіотика для нормалізації мікробіоценозу ротової порожнини. Розроблено спосіб лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступенів тяжкості за допомогою мультипробіотика.

Результати роботи впроваджені в навчальний процес кафедри патологічної фізіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедри медичної біохімії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій і опублікованих працях та в авторефераті.

Результати дослідження опубліковані в 17 працях: 6 статей у фахових журналах України (згідно з переліком МОН України), що реферуються міжнародними наукометричними базами даних *PIHЦ*, *Index Copernicus*

International, 1 стаття у фаховому журналі за кордоном (USA), 7 робіт опубліковано у матеріалах конгресів і конференцій. Отриманий 1 патент на спосіб лікування хворих на хронічний генералізований пародонти.

Всі розділи автореферату повторюють матеріали дисертаційної роботи, де автором чітко, послідовно у лаконічній формі викладені основні положення, висновки та одержані результати дослідження. Автореферат дисертації оформлений згідно вимог ДАК України.

Матеріали дисертаційної роботи А.О. Микитенко пройшли апробацію на конференціях як національних так і закордонних.

Зміст, оформлення та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота Микитенко А.О. побудована й оформлена за стандартним зразком і повністю за обсягом і змістом відповідає вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук.

Робота містить 142 сторінки і складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 19 таблицями і 6 графіками. Список використаних джерел охоплює 270 найменування, з них вітчизняних – 156, іноземних – 114.

У вступі А.О. Микитенко розкриває сутність наукової задачі та її значення для медичної науки, підстави та вихідні дані для розробки обраної теми, обґрунтовує необхідність, доцільність та важливість проведення досліджень про роль мультипробіотиків для патогенетичного лікування захворювань тканин пародонта.

Літературний огляд містить критичний аналіз сучасної літератури та вибір напрямку дисертаційної роботи.

Об'єкти та методи дослідження повністю відповідають основним напрямкам роботи. У дисертаційному дослідженні використані високоінформативні методи: клінічні, біохімічні, мікробіологічні, математично-статистичний аналіз.

Одержані результати власних експериментально-клінічних досліджень логічно та послідовно викладені у 2 розділах. У розділі 3 «Механізми розвитку патологічних змін у тканинах пародонта щурів зі умов тривалого введення омепазолу й експериментальної корекції мультипробіотиком «Симбітер омега»» автор обґрунтовує, що у патогенезі запалення тканин пародонта, викликаного довготривалим введенням омепазолу відіграють патологічні механізми активації протеолітичних, вільнорадикальних процесів, NO-системи та підвищення деполімеризації колагенових і неколагенових білків сполучної тканини пародонта. Введення мультипробіотика «Симбітер омега» знижує активність протеолітичних, вільнорадикальних процесів та запобігає руйнуванню біополімерів тканин пародонта за умов тривалого введення інгібітору протонної помпи.

Розділ 4 «Патогенетичне обґрунтування ефективності використання мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит

I-II ступеня тяжкості» Микитенко А.О. доводить, що клінічна ефективність застосування мультипробіотика «Симбітер омега» для лікування хронічного генералізованого пародонтиту підтверджується біохімічними та мікробіологічними дослідженнями.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» А.О. Микитенко підводить підсумок важливої за змістом науково-дослідної роботи, а саме експериментально-клінічно обґрунтовує доцільність мультипробіотикотерапії у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом.

Висновки дисертаційної роботи цілком обґрунтовані результатами власних досліджень, вони є конкретними, сформульовані чітко та логічно у відповідності до вирішених автором основних задач дослідження, за своїм змістом вони є цілком виваженими та значущими.

Список використаних джерел повною мірою відображає інформацію з обраного для дисертаційних досліджень наукового напрямку і свідчить про високу професійну ерудицію дисертанта.

Недоліки дисертації щодо їх змісту та оформлення.

Недоліки та пропозиції:

1. Автор на моделі омепазол-індукованого дисбіозу вивчав патологічні зміни в тканинах пародонту щурів. Для підтвердження розвитку дисбіозу було б доцільно вивчити деякі показники в гомогенаті тканин пародонту, наприклад активність уреазы, лізоциму та по їх співвідношенню розраховувати ступінь дисбіозу за Левицьким.

2. При експериментальному обґрунтуванні використання мультипробіотика у тварин за умов довготривалого введення омепазолу було б доцільно взяти групу тварин, які б отримували препарат порівняння.

3. В розділах власних досліджень багато даних літератури, які доцільно було б навести в розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень», разом з тим, більш детально обговорити результати отримані власно дисертантом.

4. Бажано було б розробити практичні рекомендації.

Але зазначені недоліки не мають принципового значення і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

При рецензуванні дисертації виникли такі запитання дискусійного характеру:

1. Які існують моделі експериментального пародонтиту? Чому Вами обрана саме омепазолова модель та чим вона відрізняється від існуючих? Який механізм розвитку патологічних змін у тканинах пародонта за умов довготривалого введення омепазолу?

2. Якими показниками Ви підтверджували виникнення дисбіозу порожнини роту в щурів на моделі омепазол-індукованого гіпоацидитету?

3. Ви моделювали пародонтит у щурів. Однак, щури мають природну резистентність до захворювань пародонту, відмінні від людини мікробний склад, анатомічні структури тканин пародонту, гістопатологічні ознаки

захворювання пародонту. Зокрема, епітелій ясенної борозни у гризунів зроговілий, на відміну від людини. Крім того, єдиними клітинами, які виявляються при ураженні пародонту гризунів, є нейтрофіли. На відміну від цього тканини пародонту людини, залучені в запальний процес, показують складний інфільтрат з лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів і нейтрофілів. Чому для експериментальних досліджень були обрані саме щури?

4. Як Ви вважаєте, яка ізоформа NO синтази підвищується в тканинах пародонта щурів при корекції «Симбігер омега» на тлі тривалого введення омега-3? Чи завжди слід розглядати підвищення активності NO синтази як фізіологічне? На Вашу думку, можливе гальмування білків-ферментів дихального ланцюга мітохондрій і циклу Кребса, зниження синтезу АТФ та розвиток некрозу або апоптозу клітин внаслідок надлишку оксиду азоту?

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що дисертаційна робота Микитенко А.О. «Патогенетичне обґрунтування мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит» є самостійною завершеною науково-дослідною працею, яка містить принципово нові науково обґрунтовані одержані автором результати, що у сукупності висвітлюють конкретне науково-практичне завдання – комплексно досліджено особливості патогенезу генералізованого пародонтиту та можливість корекції цих змін мультипробіотиком.

Дисертаційна робота Микитенко А.О. «Патогенетичне обґрунтування мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит» за актуальністю теми, науково-практичним значенням відповідає пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., і автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри патологічної фізіології
Національного фармацевтичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Н.М. Кононенко

Підпис Н.М. Кононенко ЗАСВІДЧУЮ
Заступник ректора з питань
кадрової роботи

З.Ф. Подстрелова

