

Відгук

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора С. М. Шувалова на кандидатську дисертацію Адубецької Аліни Юріївни «Оптимізація лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лищевої ділянки у хворих з цукровим діабетом (експериментально-клінічне дослідження)», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук в спеціалізовану Вчену Раду Д 41.563.01 Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лищевої хірургії НАМН України за спеціальністю 14.01.22 «Стоматологія».

1. Актуальність теми дослідження.

Лікування хворих з запальними одонтогенними процесами щелепно-лищевої ділянки продовжує залишатись складною задачею хірургії. Пацієнти даної групи складають від 20-50% хворих стаціонарів. За останні десятиліття перебіг гнійно-запальних процесів значно ускладнився: збільшилась кількість тяжких випадків з гострим, а також млявим перебігом, які важко піддаються терапії відомими методами.

Ускладнення клінічної картини пов'язане також з розповсюдженням супутньої патології і, насамперед, цукрового діабету, захворюваність на який в Україні зростає щорічно на 5-7%. Особливості перебігу багатьох захворювань пов'язані також з різницею в індивідуальній генетичній схильності кожного пацієнта і це стосується не тільки прояву реакції організму, але і форми цукрового діабету.

Хірурги і генетики лише зараз приступають до вирішення подібних, дуже складних задач і кожне нове дослідження в даному напрямку є актуальним і важливим як в науковому, так і практичному сенсі.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами.

Тема дисертаційного дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Розробити способи профілактики та лікування стоматологічних захворювань на цукровий діабет II типу» (ДР №0112И001444); «Розробити методи корекції мінеральної, мікробної та імунної систем гомеостазу порожнини рота для індивідуальної профілактики стоматологічної патології» (ДР №0114И000380).

3. Наукова новизна дослідження.

Розширено уявлення про перебіг гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих цукровим діабетом. З'ясовано, що збільшення термінів загоювання ран після хірургічного лікування одонтогенних флегмон пов'язане із зниженням тиол-дисульфідного співвідношення сироватки крові і зменшенням кількості епітеліоцитів базального шару епідермісу з високою функціональною активністю.

Отримані нові дані про зв'язок поліморфізму генів про- і протизапальних цитокінів, ферментів другого ступеня детоксикації і факторів росту ендотелію судин з перебігом одонтогенних флегмон у пацієнтів з цукровим діабетом, а саме виявлена асоціація між поліморфізмом генів K-1, K-10, VEGFA і GSTM1 і ризиком виникнення одонтогенних флегмон у хворих з цукровим діабетом.

Вперше виявлено, що поліморфізм генів які впливають на вироблення про- і протизапальних цитокінів змінює протікання запальної реакції у пацієнтів з цукровим діабетом. Наявність делецій гена GSTT1 у хворих цукровим діабетом супроводжується збільшенням тривалості лікування.

Вперше виявлено, що наявність алелей T і A у генів продуцентів IL-1 і IL-10 у пацієнтів з цукровим діабетом також супроводжувалась вираженістю клінічних ознак одонтогенних флегмон.

Вперше доведена ефективність використання «Глутоксима» в комплексному лікуванні пацієнтів з одонтогенними флегмонами, що проявляється прискореним загоєнням гнійних ран.

Розширено уявлення про поєднаний вплив спадкових і набутих особливостей метаболізму на перебіг загоєння експериментальних ран, що доведено шляхом пригнічення ферментативної активності аміотриазолу як у тварин з цукровим діабетом, так і без нього.

Розширено уявлення про вплив наночастинок срібла на перебіг загоєння експериментальної рани шкіри і виявлено, що даний ефект пов'язаний з підвищенням рівня тиол-дисульфідних співвідношень.

Також вперше було виявлено, що поєднане застосування наночастинок срібла і «Глутоксима» сприяє ефективному загоєнню експериментальних ран.

4. Науково-практичне значення роботи.

Розроблений спосіб комбінованого застосування наночастинок срібла і препарату групи тіопетинів дозволяє в експерименті прослідкувати динаміку клінічних змін в рані, а також пояснити їх патогенетичний механізм.

Виявлення асоціацій між поліморфізмом генів і характером протікання одонтогенних флегмон може бути використано клініцистами як прогностичний критерій схильності до даного захворювання и важкості його перебігу.

Запропоноване застосування «Глутоксиму» в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон значно підвищує ефективність лікування, а саме прискорює загоєння гнійних ран.

Результати роботи впроваджені в лікувальну і навчальну роботу ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», «Центру реконструктивної та відновної медицини» Одеського національного медичного університету.

5. Обґрунтованість, достовірність наукових положень, висновків і заключень, сформульованих в дисертації.

Дисертаційна робота Адубецької Аліни Юріївни має значний об'ємний матеріал клінічних, лабораторних і експериментальних досліджень. Обрані методи контролю якості і достовірності проведених досліджень є адекватними запланованій меті, завданням і мають високу інформативність.

Наукові положення, висновки і заключення були отримані і сформульовані автором на основі поглибленого аналізу клінічних, лабораторних і експериментальних даних, отриманих при біохімічних дослідженнях сироватки крові, гістологічних біоптатів тканин ран, генетичних досліджень.

Всі методи детально описані, а об'єктивність ефективності використання їх в клініці і експерименті підтверджена лабораторними дослідженнями. Отримані результати оброблені з глибоким статистичним аналізом і використанням сучасних методик.

По матеріалам дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з них 5 статей в наукових фахових виданнях України, 1 стаття - в науковому виданні Польщі, 2 тези доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій в Україні і Великобританії.

6. Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота Адубецької Аліни Юріївни складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення власних результатів, висновків, списку літератури і додатку. Матеріали дисертації представлені на 165 сторінках комп'ютерного тексту. Список використаної літератури включає 278 джерел. Практично всі цитовані джерела літератури були опубліковані на протязі останніх 5-8 років.

Назва дисертації сформульована чітко, лаконічно і в ній повністю відображені об'єкт і предмет дослідження. Вступ дисертації має традиційну, рекомендовану ДАК будову і включає анотацію, розкриття теми, мету, задачі

дослідження, відображає наукову новизну, практичне значення, дані про апробацію, публікації, впровадження, і особистий вклад автора в дослідження.

Мета дослідження і шість завдань сформульовані чітко з урахуванням всього комплексу досліджень, який забезпечує доказовість ефективності нових методів діагностики і лікування, розробка яких передбачена в завданнях. Завершити перелік завдань, можливо, варто було б розробкою практичних рекомендацій, але вони достовірно представлені в матеріалах власних досліджень.

Огляд літератури (частина 1) наведений на 20 сторінках і включає в себе 2 підрозділа.

В першому розділі 1.1 описані «Особливості перебігу і діагностики гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих цукровим діабетом. Був проведений детальний аналіз практично всіх сучасних методів контролю перебігу запального процесу. Особливо цікавим і важливим є розділ, присвячений перебігу захворювання в залежності від індивідуального генетичного профілю пацієнта, вираженості поліморфізму генів, генетично детермінованій активності інтерлейкінів і інших цитокінів. На завершення цього підрозділу був зроблений дуже справедливий висновок про невирішеність проблем прогнозування перебігу захворювання і об'єктивної оцінки загального стану хворого, особливо при наявності у нього цукрового діабету.

Лікуванню гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих цукровим діабетом присвячений підрозділ 1.2. В розділі описані як сучасні методи лікування гнійних ран, так і проблеми загальної комплексної терапії (антибіотики, дезінтоксикація, фізичні немедикаментозні фактори впливу, імунокорекція).

В резюме автор вказує на цілий ряд невирішених проблем діагностики, оцінки загального стану прогнозу перебігу захворювання у пацієнтів з гнійно-запальними процесами, як на фоні цукрового діабету, так і без нього. Серед невирішених задач однією із головних і сучасних була визначена необхідність

вивчення впливу генетично детермінованих особливостей детоксикації, метаболізму і регенерації тканин гнійних ран. Таким чином, дані огляду літератури достовірно свідчать про правильність вибраного напрямку дослідження.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» наведені на 16 сторінках і складається з 5 підрозділів.

В першому 2.1 підрозділі частини подана «Клінічна характеристика груп хворих». На лікуванні знаходилось 120 пацієнтів. Клінічні дослідження були проведені в 5 етапів.

На першому етапі було проведено обстеження і виявлені особливості клінічного протікання гнійних ран у 40 пацієнтів (20 - без цукрового діабету; 20 - з діабетом). Ця група пацієнтів була контрольною для визначення особливостей порушення тіол-дисульфідної системи сироватки крові і тканин шкіри, змін функціональної активності клітин епідермісу.

На другому етапі клінічних досліджень під наглядом знаходилось 80 пацієнтів з одонтогенними флегмонами. Хворі були розділені на 2 групи по 40 пацієнтів в кожній в залежності від наявності або відсутності цукрового діабету. В даних групах були проведені генетичні дослідження з метою виявлення асоціацій між поліморфізмом генів і ризиком виникнення одонтогенних флегмон.

На третьому етапі досліджень були виділені 2 групи оперованих хворих без цукрового діабету з генетичними особливостями, які полягали в наявності або відсутності делецій в генах ендотеліального фактору росту судин, активності цитокінів.

На даному етапі дослідження було виявлено значення поліморфізму генів, як фактору, що впливає на перебіг ранового процесу.

Аналогічні показники були вивчені в 2 групах пацієнтів з цукровим діабетом по 20 чоловік в кожній.

На четвертому етапі дослідження було проведене лікування 2 груп пацієнтів (по 10 хворих в кожній) з супутньою патологією і без неї по запропонованій автором методиці.

На п'ятому етапі - була зроблена оцінка ефективності розробленої методики при ускладненому перебігу ранового процесу.

В підрозділі 2.2 були описані експериментальні моделі дослідження.

Експерименти були проведені на 190 щурах з відтворенням трьох моделей патологічних станів:

- 1) стрептозотоциновий цукровий діабет,
- 2) рана шкіри,
- 3) пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи (амінотриазонова модель).

З метою виявлення тварин без цукрового діабету з різною швидкістю ацетилювання була вивчена активність N-ацетилтрансферази у 40 щурів з моделлю рани шкіри, що стало контролем наступного порівняння даних.

В наступній групі були змодельовані рани на фоні пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи амінотриазолом.

В наступних двох групах (по 40 тварин в кожній) аналогічні показники спостерігались у щурів з експериментальним цукровим діабетом. Були вивчені особливості загоєння ран на фоні цукрового діабету при набутих і генетично детермінованих змінах функціонального стану антиоксидантної системи.

Були проведені дослідження перебігу ранового процесу у 30 щурів з низькою активністю N-ацетилтрансферази на фоні лікування наночастинками срібла, Глутоксимом та їх комбінацією.

Методики клінічних і лабораторних досліджень описані в розділі 2.3. В клінічних спостереженнях визначали термін загоєння ран, оцінювали динаміку запального процесу, вираженість системної відповіді організму на гнійне запалення. Методики сучасні, інформативні і розроблені вітчизняними вченими (О. В. Нестеров и соавт., 2014, М. Н. Морозова, 2014).

Генетичні дослідження проведені за допомогою сучасних методик з використанням полімеразної ланцюгової реакції.

При дослідженні гістологічних препаратів використовували світлову мікроскопію, а також морфометричні методи.

В підрозділі 2.4 подано обґрунтування застосування препаратів наносрібла і тіопоетину «Глутоксим». Вибір їх патогенетично виправданий, так як окрім антимікробної дії вони володіють здатністю корекції тіол-дисульфідної системи, вироблення цитокінів, активності макрофагів, стимуляції проліферації і диференціювання клітин рани.

Статистичні методи обробки отриманих даних (підрозділ 2.5) сучасні і обрані у відповідності з напрямком роботи, тривалістю експерименту і досліджуваними показниками.

В розділі 3 (ст. 62-88) описані результати експерименту з моделюванням ран у щурів з цукровим діабетом. Були вивчені особливості загоєння ран у пацюків з різним типом ацетилювання. Було виявлено, що генетично детермінований тип ацетилювання суттєво не впливає на загоєння ран шкіри.

В той же час пригнічення ферментів антиоксидантної системи амінотриазолом у щурів з різними типами ацетилювання призводить до затримки процесів регенерації і збільшенню термінів загоєння ран.

Стан тіол-дисульфідної системи сироватки крові і тканин шкіри при загоєнні експериментальної рани шкіри у щурів з різними типами ацетилювання і цукровим діабетом описано в підрозділі 3.2.

В результаті проведених досліджень було виявлено, що при нанесенні ран шкіри у щурів без цукрового діабету затримка загоєння ран відбувається лише при пригніченні ферментів антиоксидантного захисту, в той же час типи швидкості ацетилювання на терміни загоєння практично не впливають.

При супутньому цукровому діабеті відбувається виснаження функціональних резервів тіол-дисульфідної системи, що призводить до затримки термінів загоєння ран. Цей ефект поглиблюється при пригніченні ферментних систем амінотриазолом, а також при виявленні «повільних»

ацетиляторів. Було б важливим знати приблизне співвідношення тварин з «повільним» і «швидким» ацетилюванням. Так, наприклад, відомі популяційні дослідження серед представників білої раси, під час яких виявлено, що «повільні» ацетилятори виявлені у 40-60% людей і всього лише у 10-20% представників жовтої раси (японці, ескімоси).

Результати вивчення застосування наночастинок срібла і «Глутаксиму» наведені в підрозділі 3.3.

Були отримані достовірні докази високої ефективності цих препаратів як при монотерапії, так і при комбінованому використанні, результатом чого виявляється скорочення термінів загоєння ран шкіри.

Розділ 4 (ст. 89-113) присвячений вивченню особливостей перебігу і лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих цукровим діабетом.

В підрозділі 4.1 наведені дані про зв'язок поліморфізму генів і ризику розвитку одонтогенних флегмон. В результаті проведених досліджень виявлено зв'язок поліморфізму генів глутатіон S-трансферази, фактору росту ендотелію, інтерлейкінів 1, 10 з ризиком виникнення одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки як у пацієнтів з цукровим діабетом, так і без нього.

Схильність до розвитку флегмон була виявлена у пацієнтів з наявністю специфічних алелей T, G и C у генів продуцентів інтерлейкінів 1, 10 і факторів росту ендотелію. Також підвищений ризик розвитку одонтогенних флегмон може бути у пацієнтів з делеціями в гені глутатіон S-трансферази.

При оцінці особливостей клінічного перебігу одонтогенних флегмон з цукровим діабетом були виявлені важливі генетичні фактори, такі як поліморфізм генів, продуцентів ферментів детоксикації, факторів росту. Використання «Глутоксима» в комплексі хірургічного і консервативного лікування зменшило терміни загоєння ран на 2,1 доби.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження наведений в розділі 5 на ст. 114-126. Автор об'єктивно оцінила результати дослідження. Показники даних

клініки і експерименту наведені з урахуванням статистично значимої різниці, а також проведене порівняння з подібними дослідженнями інших авторів.

Висновки об'ємно і повно, з урахуванням статистичної обробки, представляють результати і відповідають шести задачам дослідження. Проте висновок №1 більше відповідає критерію «Актуальність теми дослідження» і його можливо було б пропустити.

Таким чином, робота яка рецензується, заслуговує позитивної оцінки.

Вивчення генів, які характеризуються поліморфізмом, кодують про- і протизапальні цитокіни, дозволяє більш чітко оцінити важкість перебігу захворювання і ефективність його лікування, тобто ми переходимо до індивідуальної і предиктивної медицини.

Під час рецензування роботи до дисертанта виникли наступні запитання:

1. Наявність делецій гена GSTT1 у хворих цукровим діабетом супроводжувалась збільшенням тривалості лікування. В якій ділянці гена спостерігалась делеція і як даний дефект може впливати на механізм регенерації тканин? Чи можна вважати даний вид делецій головним прогностичним фактором загоєння ран і ефективним лабораторним тестом?

2. Чому виникла необхідність виділення перших двох етапів досліджень, котрі фактично склали контрольні групи?

3. В чому різниця і схожість Ваших досліджень з відомими аналогічними? Які нові дані були отримані Вами?

Висновок.

Дисертація Адубецької Аліни Юріївни «Оптимізація лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих з цукровим діабетом (експериментально-клінічне дослідження)», що представлена на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія, є завершеною самостійною роботою, в якій експериментально і клінічно достовірно обґрунтовано застосування нових методик діагностики, прогнозування і лікування пацієнтів з запальними захворюваннями щелепно-

лицевої ділянки. Автором отримані нові науково-обґрунтовані дані, які вирішують важливу наукову проблему.

Аналіз матеріалу дисертації, автореферату, опублікованих робіт дозволяє зробити висновок про те, що робота, яка озонується, виконана на сучасному рівні і відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р.), а її автор Адубецька Аліна Юріївна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія.

Офіційний опонент,

зав. кафедрою хірургічної стоматології

та щелепно-лицевої хірургії

Вінницького національного

медичного університету імені М.І. Пирогова

доктор медичних наук, професор

С.М. Шувалов



Підпис Шувалова СМ
завіряю
СМ-СМ відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
СМ Шувалова
« 25 » 03 20 19