

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Черемісіної Валентини Федорівни “Патогенетичні особливості резорбції та ремоделювання сполучної тканини при запальних захворюваннях пародонта (експериментальне дослідження)”, представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія

**Актуальність обраної теми.** На сьогодні лікування запальних захворювань тканин пародонта, їх профілактика та прогнозування залишаються актуальною проблемою для фахівців у всьому світі. За даними ВООЗ більше 82 % населення страждають на запальні захворювання тканин пародонта. Україна не є виключенням, чому сприяє обмежений доступ до стоматологічної допомоги через її високу вартість, неякісне харчування, екологічне забруднення, хронічний стрес, тощо. Значна розповсюдженість, великий відсоток втрати зубів у пацієнтів, шкідливий вплив осередків пародонтальної інфекції на організм – все це визначає як медичну, так і соціальну значущість цієї проблеми.

Суттєву патогенетичну роль у виникненні запальних захворювань пародонта грають місцеві фактори: механічні пошкодження, мікроорганізми зубної бляшки, оклюзії і порушення мікроциркуляції в тканинах пародонта. Однак не менш важливим чинником даної патології є загальний стан організму. Тому не дивно, що запальні процеси у пародонті виникають при дисбактеріозі кишківника, цукровому діабеті, метаболічному синдромі, ревматоїдному артриті та ін. Зв'язок пародонтозу із загальним станом організму та розладами його фізіологічних систем потребує більшої уваги дослідників. Особливо це стосується сполучної тканини. Тут доцільно згадати піонерські дослідження видатного патофізіолога О.О. Богомольця, який вперше висловив думку про те, що система сполучної тканини виконує не

тільки будівну та опорну, але й важливу регуляторну функцію в умовах норми і патології.

Ці міркування були взяті до уваги при обранні В.Ф. Черемісіною теми дисертаційної роботи. Її актуальність зумовлена необхідністю поглиблення сучасних уявлень про механізми участі сполучної тканини пародонта у його запаленні, зокрема, при опіковій травмі шкіри та на штучно створених експериментальних моделях пародонтиту, альвеоліту, гінгівіту. Розуміння патофізіологічних процесів, перебіг яких характеризується не тільки пошкодженням, але й ремоделюванням тканин, має сприяти попередженню зазначеної патології та відновленню нормальної структури пародонта.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладення в опублікованих працях та авторефераті.**

Аналіз дисертаційної роботи свідчить, що завдяки правильно сформульованим задачам дослідження, його дизайну, застосованим сучасним і адекватним методикам, творчому підходу до реалізації задач здобувачка досягла поставленої мети. У результаті виконання отримано науково обґрунтовані нові дані, які мають не лише суто теоретичне значення, але й вказують на нові напрямки при ранньому діагностуванні запальних захворювань пародонта.

Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які містить дисертаційна робота В.Ф.Черемісіної, аргументовано результатами численних експериментів з використанням великого спектру сучасних експериментальних, біохімічних, гормональних, гістохімічних, морфологічних та морфометричних досліджень. Такий комплексний підхід разом зі статистичним обробленням отриманих даних значно посилює обґрунтованість висновків.

В якості позитиву доцільно відзначити широке обговорення матеріалів дисертації на наукових форумах різного рівня – від національного до

міжнародного за кордоном, а також публікації у наукових фахових виданнях клінічного та експериментального профілю. На загал дисертанткою опубліковано 40 наукових робіт, зокрема 23 статті, з яких 3 статті – у виданнях, внесених до науково-метричної бази SCOPUS, 1 стаття – у виданні, внесеному до науково-метричної бази Web of Science, 13 статей – у наукових фахових виданнях України, що реферуються міжнародними науково-метричними базами даних РІНЦ, Index Copernicus International, Google Scholar, 6 статей – у наукових закордонних виданнях медичного напрямку. Оформлено патент на корисну модель, 16 тез – у матеріалах конгресів і конференцій з міжнародною участю. В.Ф.Черемісіна є співавтором двох підручників та одного навчального посібника.

Автореферат і публікації автора роботи повно віддзеркалюють основний зміст дисертації.

Висновки базуються на вірогідних результатах власних досліджень здобувачки, вони відповідають меті і задачам роботи.

**Новизна** результатів роботи, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, є очевидною. Встановлено, що на експериментальне моделювання гострого скипидарного запалення шкіри спини щурів реагує сполучна тканина усіх органів і тканин організму, у тому числі й сполучна тканина пародонта.

Авторка пише: «Вперше встановлено, що вивчені біохімічні маркери кісткового метаболізму (кальцій, фосфор, мідь, цинк) є важливими медіаторами в формуванні кісткової тканини Вони можуть як запобігати передчасному їх руйнуванню, так і сприяти відновленню.». Авторка також стверджує роль регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG, цитокінів та інших чинників у механізмах змін резорбції та утворення тканин пародонта і альвеол при пародонтиті, гінгівіті, тощо. Ці положення, викладені у розділі «Новизна», можуть здатися відомими, але ці результати дійсно є новими, якщо взяти до уваги, що вони стосуються саме експериментальних моделей, які створювала і досліджувала В.Ф. Черемісіна. Нарешті, у світовій літературі важко знайти

праці, в яких досліджено такий великий спектр показників патологічного процесу в ротовій порожнині (імунологічних, біохімічних, гормональних, тощо) і виявлено кореляційні зв'язки між ними.

Черемісіною В.Ф. показано, що розлад взаємодії клітин сполучної тканини з тромбоцитами визначає порушення механізмів репаративної регенерації і вихід патологічного процесу на системний рівень при концентрації індуктора агрегації 10 мкмоль/л, і це є основним біохімічним посередником зриву природного перебігу репаративної регенерації.

Морфологічне вивчення експериментального матеріалу свідчить одночасну присутність як в м'яких, так і в твердих тканинах пародонта клітин сполучної тканини, що відповідають за резорбцію та ремоделювання неорганічного та органічного кісткового матриксу.

#### **Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.**

На кількох експериментальних моделях пародонтита, гінгівіта, альвеоліта дисертантка отримала нові важливі дані стосовно патогенетичних механізмів резорбції та ремоделювання сполучної тканини пародонта при запальних захворюваннях. Крім того, теоретичне значення роботи Черемісіної В.Ф. полягає в особливому значенні встановлення ролі біохімічних маркерів кісткового метаболізму, гормонального фактору, тромбоцитарної ланки гемостазу та міжклітинних медіаторів у формуванні відповіді сполучної тканини на пошкодження на рівні сполучної тканини пародонта. Завдяки цьому, результати роботи можуть бути використані у викладанні патофізіології та інших медичних та біологічних наук, у науково-дослідній роботі, а також для розробки способів діагностики та лікування запальних захворювань пародонта, та відкривають нові можливості для встановлення зв'язків з іншими патологічними процесами в організмі.

### **Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційна робота В.Ф.Черемісіної викладена українською мовою та оформлена згідно вимог МОН України. Вона складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків і додатків; наприкінці кожного розділу подано список літератури. Загальна кількість використаних джерел літератури становить 352 найменування (184 кирилицею, 168 латиницею). Дисертаційна робота викладена на 292 сторінках комп'ютерного тексту. Робота ілюстрована 39 таблицями, 49 рисунками. Рисунки і таблиці відзначаються інформативністю та якістю.

У «Вступі» дисертанткою визначена актуальність дисертаційної роботи, обґрунтовано ті позиції, які слугували поштовхом для проведення низки складних експериментів та становлять підґрунтя дисертації. Чітко формулюється мета роботи, яка полягає у з'ясуванні загальних закономірностей та особливостей механізмів резорбції та ремоделюванні сполучної тканини при запальних захворюваннях пародонта, а також дев'ять конкретних задач, вирішення яких забезпечить, на думку автора, забезпечення цієї мети. Також характеризується наукова новизна і практичне значення отриманих результатів та особистий внесок дисертантки у виконання та узагальнення результатів досліджень. В цілому, огляд свідчить про компетентність авторки у розглянутих питаннях. Він написаний достатньо стисло, проте в той же час ньому наведені численні дані різноманітних досліджень вітчизняних та зарубіжних авторів, які дисертантка критично аналізує та висловлює власне ставлення до проблеми, яка розглядається.

У першому розділі роботи – огляді літератури, який має три підрозділи, - наведені дані численних наукових джерел стосовно функцій, будови сполучної тканини та сучасних уявлень про резорбцію та ремоделювання, а також етіологія, патогенез та лікування запальних захворювань пародонта. При викладанні матеріалів автор послідовно проводить думку щодо

соціальної, додатково до медичної, важливості патології сполучної тканини пародонта та сполучної тканини усього організму в цілому.

У другому підрозділі всебічно розглянуті основні сучасні патогенетичні аспекти резорбції та ремоделювання. Дисертантка акцентує увагу на недостатньо вивчених механізмах, як системних так і локальних, резорбції та ремоделювання сполучної тканини. Автор доводить складність та багатобічність патогенезу запальних захворювань пародонта, наголошує на необхідності поглиблення знань у цій проблемі.

У третьому підрозділі огляду літератури наведені дані про етіологію, патогенез та лікування запальних захворювань пародонта. Дисертантка відзначає наявність в інформаційних ресурсах значної кількості робіт, в яких містяться розроблені алгоритми діагностики та лікування запальних захворювань пародонта, проте їх аналіз свідчить, що за суттю вони мало відрізняються, оскільки побудовані на основі класичних підходів до діагностичного процесу. Авторка резюмує, що складність патогенезу, полінозологічність та комплексність проблеми розвитку запальних захворювань пародонта обумовлює труднощі, які виникають при диференціальній діагностиці її форм. В останньому розділі огляду літератури дисертант виходить з позиції, що механізми резорбції та ремоделювання сполучної тканини пародонта продовжують залишатись до кінця не вирішеною проблемою.

У другому розділі дисертаційної роботи «Матеріали та методи дослідження» наведені дизайн виконання експериментально-клінічних спостережень, клініко-лабораторні, основні патофізіологічні методики дослідження, особливості авторської моделі моделювання експериментального альвеоліту. Описана методика патофізіологічної, біохімічної, імуноферментної, імунологічної, гематологічної (агрегатометрія), гістологічної, гістохімічної, мікроскопічної, оцінки показників механізмів резорбції та ремоделювання сполучної тканини пародонта при запальних захворюваннях.

Методичне забезпечення роботи заслуговує на особливу позитивну оцінку. Без перебільшення, вражає різноманітність застосованих методів. Слід зазначити адекватний вибір прозапальних цитокінів для аналізу. В їхньому числі інтерлейкін-17, який ініціює синтез хемокинів для залучення нейтрофілів і моноцитів у вогнище запалення. Описані особливості статистичного аналізу отриманих результатів.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений дослідженню фізіологічної системи сполучної тканини щурів та її реакція на гостре локальне запалення в різних органах. В окремих його підрозділах автор на підставі численного фактичного матеріалу наводить основні характеристики імуноморфологічних та імуногістохімічних особливостей сполучної тканини пародонта при гінгівіті та пародонтиті. Дисертанткою проаналізовані вперше отримані нею відомості стосовно реакції сполучної тканини різних органів на гостре скипидарне запалення шкіри спини щурів. Далі подані результати функціональних досліджень, які відображають стан сполучної тканини пародонта при гострому запаленні. Наведено значний за обсягом матеріал, який стосується динаміки змін досліджених показників. Наприкінці розділу автор констатує, що фазові зміни сполучної тканини щурів у відповідь на місцеве запалення мають як локальний так і генералізований характер, і слизова оболонка альвеолярного відростку нижньої щелепи щурів також активно бере участь у запальному процесі, як і сполучна тканина інших органів.

В четвертому розділі роботи автор наводить фактичні дані про роль мікроелементів та гормонів в механізмах резорбції та ремоделювання сполучної тканини при захворюваннях пародонта. В цьому розділі авторка виділила три підрозділи, кожен з яких містить значні масиви фактичних даних, присвячених вивченню значення кальцієво-фосфорному обміну, ролі міді, цинку та вивченні гормонального фактору у механізмах формування захворювань пародонта. Дисертантом отримані об'єктивні дані, за якими

підтверджується значущість обміну мікроелементів та гормонального фактору при механізмах резорбції та ремоделювання сполучної тканини пародонта.

Наступний – п'ятий розділ – присвячений вивченню кислотно-основного стану крові та змішаної слини порожнини рота у щурів при запальних захворюваннях пародонта. Авторка показує, що основним діагностичним показником порушення кислотно-основного стану крові та слини щурів при захворюваннях пародонта є рН та надлишок чи дефіцит основ. При цукровому навантаженні відбувається накопичення кислих еквівалентів, зниження рН змішаної слини, концентрації неорганічного фосфату та підвищення концентрації кальцію. При карбамідному навантаженні фосфатна буферна система слини підключається, переважно, для концентрації кислотно-основного стану при значеннях рН нижче 6,0. Дисертант показала, що визначення рН ротової рідини є корисним для своєчасної діагностики порушень тканинного метаболізму в пародонті.

У шостому розділі наведено результати вивчення змін функціональної активності тромбоцитарної ланки гемостазу при експериментальному моделюванні порушень сполучної тканини пародонта. Авторкою проведено аналіз функціональної активності тромбоцитів та агрегатограм у щурів з експериментальним пародонтитом, який виявив ознаки початку змін функцій тромбоцитарної ланки гемостазу при концентрації індуктора агрегації 2,5, 5,0 та 10,0 мкмоль/л. Наприкінці розділу сформульовано низку висновків. Розлад взаємодії клітин сполучної тканини з тромбоцитами визначає порушення механізмів репаративної регенерації і вихід патологічного процесу на системний рівень. Механізми реалізуються через систему цитокінів, які впливають на активацію проліферативних процесів в сполучній тканині та проявляються зниженням функціональної активності тромбоцитів; найбільш виражені зміни при пародонтиті, найменш – при альвеоліті. При морфологічній верифікації при гінгівіті і альвеоліті при концентрації АДФ 2,5 та 5,0 мкмоль/л виявлені явища тканинного набряку, порушення регіональної мікроциркуляції. Показано, що індуктор агрегації тромбоцитів АДФ в



концентрації 10 мкмоль/л є основним молекулярним посередником зриву природного перебігу репаративної регенерації.

Сьомий розділ присвячений ролі обмінних процесів сполучної тканини організму та їх ролі в резорбції та ремоделюванні в тканинах пародонта. Наведено великий масив числових значень, який коректно обрахований статистично. Доведено, що в патогенезі резорбції та ремоделювання тканин пародонта приймає участь широкий спектр кисневозалежних механізмів: активація перекисного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного захисту, підвищення вмісту ТБК-реактивних речовин, зниження активності каталази та підвищення концентрації церулоплазміну. Виявлено підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів, переважно за рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних (11 S – 19 S) і низькомолекулярних (< 11 S) фракцій; зниження загальної кількості та об'єму еритроцитів, зниження концентрації гемоглобіну та зменшення енергетичного метаболізму еритроцитів.

Восьмий розділ присвячений особливостям активності цитокінів та механізмам дії регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG при запальних захворюваннях пародонта. Дисертант показав, що при порушенні кісткового метаболізму у щурів з пародонтитом підвищуються рівні адипонектину та вісфатину, зникають взаємозв'язки в системі нормальної цитокінової регуляції ремоделювання сполучної тканини.

Останній розділ власних досліджень присвячений морфологічному вивченню експериментального матеріалу, отриманого у щурів та кролів із захворюваннями пародонта. Воно показало виражений запальний характер захворювань пародонта та активну участь остеобластів, остеокластів та фібробластів в механізмах резорбції та ремоделювання м'яких та кісткових тканин пародонта.

Аналіз обговорення отриманих результатів чітко структуровано. Власні результати порівнюються та зіставляються з відомими даними.

Дев'ять висновків дисертації розкривають мету дисертаційної роботи та відповідають поставленим завданням наукового дослідження. Вони чітко

сформульовані, спираються на отриманий здобувачкою фактичний матеріал і його власну узагальнену оцінку результатів.

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.**

Принципових зауважень до змісту й оформлення дисертації, які могли б вплинути на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, немає. Однак виявлено деякі недоліки.

Текст дисертації не позбавлений стилістичних недоліків. Наприклад: «*Ampli-sRANKL* встановлювали по набору...» (стор. 100); «Активція регуляторного шляху RANK-RANKL-OPG у щурів при пародонтиті, що свідчить про залучення механізмів регулювання на рівні системи сполучної тканини організму в цілому». Або «...актуальним є дослідження конкретних механізмів участі СТ пародонта, які можуть попереджувати передчасне її руйнування та сприяти відновленню». Зустрічаються випадки неузгодження відмінків.

Ендотеліоцити не оточують кровоносні судини (стор. 45), а вистилають їх внутрішню поверхню.

Некоректно вираховувати відсотки від кількох випадків. На стор. 6 дисертації зазначено, що 3 щура складають 26,4 %, тобто кількість тварин у групі дорівнювала 9. Для відсоткових показників не вираховують середню статистичну похибку.

Відсутній опис авторської методики моделювання альвеоліту.

«Аналіз та узагальнення результатів досліджень» мають бути самостійним розділом під номером 10, і в ньому немає потреби повторювати численні цифрові дані, отримані в результаті власних досліджень.

### **Запитання до дисертантки**

1. При вивченні обмінних процесів у сполучній тканині пародонта Ви значне місто відводите оксипроліну. Чим це зумовлено? Адже системне запалення і

стрес, який супроводжується посиленням секреції кортикостероїдів (катаболічних гормонів), що провокуються локальним запаленням шкіри, змінюють загальний метаболізм, у тому числі і в кістках скелету. Тому зміни вмісту оксипроліну в сечі можуть віддзеркалювати резорбцію кісткової тканини скелету.

2. У дисертації великий розділ присвячений вивченню функціональній активності тромбоцитів, причому з різною концентрацією індуктора агрегації. Яка ж концентрація індуктора агрегації має значення?
3. При яких захворюваннях пародонта, вивчених Вами, найбільше значення має обмін мікроелементів, і яких конкретно?
4. При вивченні гормонального фактору у механізмах резорбції та ремоделювання, Ви зупинились тільки на паратиреоїдному гормоні, кальцитоніні та естрадіолі. Як себе поводить тиротропін, який Ви також досліджували? Чому Ви віддали перевагу дослідженню естрадіолу і проігнорували тестостерон, який має анаболічні властивості і переважає в крові самців? Чому залишили поза увагою катаболічний гормон кортикостерон (показник стресового стану щурів і кролів)?
5. Якою мірою вміст аденилових нуклеотидів в еритроцитах може віддзеркалювати енергетичний стан у сполучній тканині пародонта?
6. Який принцип моделювання альвеоліту за Вашою запатентованою методикою?

### **Загальний висновок**

Дисертація Черемісіної Валентини Федорівни "Патогенетичні особливості резорбції та ремоделювання сполучної тканини при запальних захворюваннях пародонта (експериментальне дослідження)", представлена

до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 55.051.05 при Сумському державному університеті на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, є ґрунтовним завершеним експериментальним дослідженням. Вона вирішує актуальну проблему патогенезу запальних захворювань пародонта, зокрема, як ускладнень запального пошкодження шкіри. За актуальністю, теоретичним і практичним значенням, науковою новизною, науково-методичним рівнем робота відповідає сучасним вимогам щодо докторських дисертацій, викладеним у п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (із змінами та доповненнями). Черемісіна Валентина Федорівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,  
член-кореспондент НАН України, академік НАМН України,  
Заслужений діяч науки і техніки України,  
завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резніков О.Г.

30 жовтня 2020 р.

