

## **Отзыв**

официального оппонента, заведующего кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, Бородулина Владимира Борисовича на диссертационную работу Островской Ирины Геннадьевны «Роль белков и пептидов в обеспечении резистентности тканей комплекса пульпа-периодонт при воздействии различных факторов», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.084.05 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки)

### **Актуальность темы диссертации**

Заболевания пульпы зуба и причины их возникновения всегда интересовали исследователей, так как одонтогенные осложнения, как правило, берут своё начало от кариозной полости, что может привести в конечном итоге к потере зуба. В современных условиях неблагоприятный исход эндодонтического лечения зуба сводится к минимуму, однако остаётся много вопросов относительно подхода, лечения и профилактики патологий пульпы зуба. Значительный объем информации посвящен роли защитных систем слюны в развитии патологии твердых тканей, однако следует отметить, что отсутствует единство в понимании и толковании этого явления.

В современной литературе имеется ограниченное количество данных о биохимических маркерах и биохимическом мониторинге воспалительных процессов в пульпе и отсутствует разработка алгоритмов диагностики воспаления пульпы, которые могли бы в полном объеме раскрыть сложную этиологическую структуру патологий пульпы зуба и прогнозировать риски различных осложнений в этой ткани. В связи с этим актуальность изучения роли белков и пептидов пульпы зуба в норме и при различных патологических состояниях, а также поиск методов и алгоритмов для внедрения их в клиническую практику, представленных в диссертации И.Г. Островской, не вызывает сомнений.

## **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна исследования несомненна, и заключается в создании новой научной теории. Автором также были созданы новые научные модели и организация экспериментов.

И.Г. Островской впервые установлены видовые и возрастные отличия по количественному и качественному составу белков и пептидов в биоптатах пульпы зуба у человека и у крыс. Определены превалирующие механизмы, связанные с резистентностью пульпы постоянных и временных зубов человека и резцов крыс: показано, что в пульпе постоянных зубов человека имеется выраженная иммунная система, в пульпе временных зубов наблюдаются механизмы апоптоза и резорбции, в пульпе резцов крыс очень активны окислительно-восстановительные процессы, реакции гидролиза фосфатсодержащих соединений и антиоксидантная защита. Исследовано достаточное количество белков и активность различных ферментов в пульпе зубов человека на разных стадиях воспаления, что позволило выявить невысокую активность резистентных механизмов в момент репарации пульпы. Установлено, что в пульпе временных зубов у детей не наблюдается стадийности воспалительного процесса, уровни белков и пептидов, а также активность ферментов могут свидетельствовать о выраженной острой фазе воспаления.

Автором были рассчитаны белково-пептидные коэффициенты, определяющие витальность пульпы зуба человека при воспалении. Результаты, полученные И.Г. Островской, позволили расширить диагностическую площадку в стоматологии, где в качестве биологического объекта была предложена десневая жидкость, которая может быть использована для неинвазивной оценки состояния пульпы зуба. Автором по количеству белков и пептидов, участвующих в иммунных реакциях, в десневой жидкости впервые была проведена сравнительная характеристика стоматологических материалов, используемых для лечения воспалительных процессов в пульпе временных зубов

человека, которые позволили выделить смесь оксида кальция с борнеолом, обладающую более значимым противовоспалительным эффектом.

Диссертантом был разработан новый дизайн проведения экспериментов на животных. Полученными результатами в эксперименте автором убедительно доказано, что пульпа зуба реагирует на вмешательства в тканях полости рта. Также в опытах на животных И.Г. Островская показала, что несбалансированная диета и экзогенные химические вещества изменяют метаболизм пульпы резцов животных.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,** определяется значительным анализом научных трудов ведущих отечественных и зарубежных авторов по проблеме исследования. Использование И.Г. Островской разнообразного круга научных источников заслуживает высокой оценки. Автором для формирования актуальной концепции был применен комплекс различных алгоритмов и методических схем, что обеспечило достаточную методологическую проработанность исследования. Изученные автором белково-пептидные аналиты расширяют представления об обменных процессах в пульпе зуба. Достоверность данных подтверждается результатами статистической обработки, что позволило диссертанту выявить определенные тенденции развития патологических состояний в пульпе зуба. Это обеспечило формирование и обоснованность выводов и рекомендаций, носящих практический характер и апробированных в работе медицинских учреждений, стоматологического профиля. Положительной оценки заслуживает анализ особенностей метаболических процессов в пульпе зуба человека в разные возрастные периоды, нашедшее отражение в исследовании автора, который представляет теоретический и научный интерес для научного сообщества и организаций медицинского профиля, а также работников высшей школы.

## **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Высокая теоретическая значимость проведенного исследования состоит в углублении и расширении теоретико-методической базы для совершенствования знаний о механизмах резистентности тканей пульпа-периодонт при воздействии различных факторов с учетом стадии жизненного цикла. Предложенная автором методика оценки витальности пульпы зуба по показателям десневой жидкости и белковому составу биоптатов пульпы может быть использована медицинскими организациями для повышения качества жизни пациентов.

Внедрение в процесс преподавания в высших учебных заведениях модуля дисциплины «Биохимия полости рта», вариативной и базовой части клинических дисциплин стоматологической направленности. Разработанные по итогам исследования методические и практические рекомендации автора были приняты к использованию в стоматологических отделениях Клинического центра стоматологии при МГМСУ им. А.И. Евдокимова, а также могут применяться в других медицинских учреждениях.

**Содержание работы, завершенность и оформление** диссертации построено с учетом требований ВАК РФ и представлено введением, литературным обзором, описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключением, выводами, практическими рекомендациями, библиографическим указателем, аббревиатурой, словарем терминов, списком иллюстративного и табличного материала и приложением. Введение содержит актуальность избранной темы, цель, задачи исследования, обоснование научной новизны, практической значимости работы, научные положения, выносимые на защиту.

Изучив структурно-содержательный аспект работы, можно отметить хорошую структуризацию и логичность формирования глав и параграфов.

В первой главе представлены современные взгляды на проблему метаболизма пульпы зуба при различных внешних и внутренних воздействиях. Представлена морфофункциональная характеристика пульпы зуба, а также её протеома. Приведен подробный анализ научных работ, указывающих на

особенности течения воспалительных процессов в пульпе зуба с учетом классификации ВОЗ. Описывается строение белковых молекул, обнаруженных в пульпе зуба, их биологическая роль, особое внимание уделяется ферментам. В последнем разделе обзора литературы уделено внимание ранее проведенным экспериментальным исследованиям на животных и оценке полученных исследователями результатов. С целью уточнения пробелов в данной проблеме автор провела анализ 475 литературных источников.

Во второй главе описаны валидизированные методы исследования. Представлена подробная характеристика рандомизированных по возрастному аспекту и нозологии пульпита использованных в исследовании 539 образцов пульпы зуба человека, а также приведен дизайн исследования на 245 белых крысах самцах, представленный в табличном материале. Представляется удачным представлением 34 биохимических показателей в виде табличного материала и указанием авторов методик. В конце главы описаны методики статистической обработки результатов.

Третья глава посвящена анализу результатов собственных исследований. Впечатляет обширность проведенных исследований на сравнительно малом объекте, который требовал ювелирной работы как для получения материала, так и подготовки его к исследованию. В этой главе было выделено 5 пунктов и 21 подпункт. В данной главе были научно обоснованы приоритетные направления, изучающие патогенез заболеваний пульпы, а также применение белковых маркеров десневой жидкости в качестве диагностического инструмента состояния пульпы зуба. Получены оригинальные результаты экспериментальных исследований на животных, выявивших различия и сходства экспрессии белков и пептидов в ответ на раздражающий фактор.

Содержание представленной диссертационной работы в полной мере соответствует теме исследования и раскрывает ее на должном теоретическом и методическом уровне, отвечающем уровню докторских диссертаций. Цель, заявленная в диссертации, реализована, успешно решены задачи как теоретического, методического, так и прикладного характера, которые

коррелируют с темой и целью проводимого исследования. Пункты научной новизны обоснованы. В целом диссертация представляет собой законченный научный труд и вносит значительный вклад в разработку проблемы резистентности пульпы зуба и периодонта при воздействии различных факторов.

В разделе обсуждение и заключение проведен полный анализ полученных результатов с использованием эмпирической и научной базы данных. Выводы и практические рекомендации соответствуют основным положениям диссертации, обоснованы и четко отражают результаты работы.

#### **Подтверждение опубликования результатов диссертации в научных изданиях**

По теме диссертации опубликовано 42 публикации, которые отражают основные положения работы, издана 1 монография и 2 патента на изобретение.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Структура автореферата представлена в классической форме и отражает основное содержание диссертации. Изложенные основные положения диссертации позволяют получить полное представление о значимости выполненной работы.

#### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по данной диссертационной работе не выявлено. К замечаниям можно отнести:

Во введении автор в разделе «Научная новизна исследования» 6 раз употребляет слово «впервые», только два раза подкрепляя свое утверждение ссылкой на 2 патента.

Глава 2 - отсутствуют протоколы приготовления лечебной пасты (с.57) и проведения электроодонтодиагностики пульпы зуба (с.58).

Глава 3 – при указании аббревиатуры костного изофермента щелочной фосфатазы возникла некоторая путаница: в таблице 12 (с.62) и списке сокращений (с.158) стоит обозначение КЩФ, в таблице 15 (с.67) – ВАР, а в тексте на с. 62, 85 – КИЩФ.

- таблица 18 (с.75) указаны нигде не встречающиеся нозологии пульпита. В таблице 9 (с.54) в главе материалы и методы выделен хронический пульпит и некроз пульпы, а в таблице 18 есть новое определение - «хронический язвенный пульпит» и «хронический пульпит в стадии обострения». Имеется предположение, что «хронический язвенный пульпит» и «некроз пульпы» это одно и то же. Необходимо уточнить по какой классификации определялась нозология пульпита.

- в таблице 20 и 21 (с.91, 92), таблице 30 (с.115), таблицах 35 и 36 (с.121,122) достоверность вынесена в таблицу, а в других табличных материалах достоверность обозначена звездочкой. Это замечание по оформлению результатов исследования.

- в результатах исследования нозологическая форма воспаления пульпы временных зубов обозначается как «хроническая», а в обсуждении, заключении и выводах говорится об остром течении реакции.

**Список литературы** содержит 475 источник. Следует отметить , что на долю литературы с 2010 по 2017 гг. приходится 109 источников, что составляет 20.8 % от всей использованной литературы.

#### **Технические погрешности в работе.**

- 1.Следует читать «количеству», стр.13, 7-ая строка вверху страницы.
- 2.Следует читать «одномерного электрофоретического разделения», стр.13, 19 и 20-ая строки вверху страницы.
- 3.Следует читать «посвященной», стр.13, 4-ая строка снизу страницы.
- 4.На стр. 27 представлен неинформативный рисунок.
- 5.Пропущен знак препинания (стр.47, 3-я строка снизу).
- 6.Страницы 60, 61, 62, 70 пронумерованы ненадлежащим образом.
- 7.Некорректное оформление формул на странице 63.
8. Следует читать «достоверных», стр.68, 4-ая строка вверху страницы.
- 9.Пропущен знак препинания (стр. 69, 15-я строка сверху).
10. Следует читать «аминооксидазы и моноаминооксидазы», стр.72, 3-я и 9-ая строка вверху страницы и стр. 74, 1-я строка сверху.

11. Пропущены знаки препинания на стр.74, 8-я строка сверху.
12. Следует читать «полученными», стр.76, 5-ая строка вверху страницы.
13. Использовано написание буквы «е» и «е» с двумя точками наверху ( стр.92 и стр.93).
14. Следует читать «рассчитанным», стр.96, 4-ая строка вверху страницы.
15. Следует читать «содержащим», стр.98, 4-ая строка вверху страницы.
16. Следует читать «подтвержден», стр.100, 4-ая строка вверху страницы и «операций» 13 строка сверху.
17. Следует читать «полученными», стр.102, 3-я строка вверху страницы.
18. Следует читать «снизили», стр.104, 10-ая строка и «пульпе», 13 строка вверху страницы.
19. Следует читать «сопоставимы», стр.106, 5-ая строка вверху страницы . и «вызванную», стр.106, 8-ая строка сверху.
20. Следует читать «многократной», стр.113, 14-ая строка вверху страницы.
21. Следует читать «гамма-бутиробетаингидроксилазы», стр.114, 12-ая строка вверху страницы.
22. Следует читать «обеспечении», стр.128, 9-ая строка снизу страницы.
23. Следует читать «может», стр.131, 10-ая строка вверху страницы.
24. Следует читать «характеризуется», стр.136, 8-ая строка вверху страницы.
25. Следует читать «окисления», стр.144, 3-ая строка снизу страницы.
26. Следует читать «посттрансляционной», стр.146, 7-ая строка вверху страницы.
27. Пропущена расшифровка аббревиатуры ДЖ (стр.156), хотя по тексту данная аббревиатура встречается ( стр.58, 95).

Указанные замечания носят рекомендательный характер и не умаляют ценности представленной работы Островской И.Г.



### **Вопросы по диссертации.**

1. Почему в пульпе верхних резцов крыс выявлена тенденция (по авторскому тексту,  $p > 0,05$ ) к повышению активности АСТ и понижению АЛТ по сравнению с пульпой нижних резцов животных, которых подвергали длительной иммобилизации? В то же время, таблицы 28 и 29 иллюстрируют несколько иные тенденции (стр.112-113).

2. Почему в пульпе верхних резцов животных опытной группы активность фермента гликолиза ЛДГ достоверно повышалась ( $p < 0,05$ ), а в пульпе нижних резцов ( $p < 0,05$ ) понижалась ( $p < 0,05$ )?

3. Какой биохимический механизм, по мнению автора, лежит в основе выявленного высокодостоверного ( $p < 0,001$ ) повышения активности АСТ, как в пульпе верхних, так и нижних резцов опытных животных при однократной иммобилизации (таблица 28), в то время как активность АЛТ в пульпе резцов животных в ответ на проводимую иммобилизацию не изменялась ( $p > 0,1$ ).

4. Каким биохимическим механизмом, по мнению автора, можно объяснить различия в количестве гомоцистеина в пульпе постоянных зубов в отличие от пульпы временных зубов? (стр.151)

5. Каким биохимическим механизмом, по мнению автора, можно объяснить подавление активности кислых и щелочных протеиназ при действии избытка сахарозы и селена? (стр.152)

### **Заключение**

Диссертационная работа Островской Ирины Геннадьевны «Роль белков и пептидов в обеспечении резистентности тканей комплекса пульпа-периодонт при воздействии различных факторов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, вносящим крупный вклад в медицинскую науку и предлагающим подход к решению проблемы резистентности пульпы зуба и периодонта при воздействии различных факторов с использованием показателей десневой жидкости в качестве диагностической площадки. Разработка данной темы имеет большое медико-социальное значение

и вносит существенный вклад в улучшение качества жизни пациентов с воспалением пульпы зуба. Исследование содержания белков и пептидов в пульпе зуба способствует пониманию процессов, происходящих в тканях комплекса пульпа-периодонт, что определяет достоверность диагностики и качество лечения пациентов с болезнями пульпы зуба.

По своей актуальности, методам и объему выполненных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертационная работа Островской Ирины Геннадьевны соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – Биохимия (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой биологической химии,  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный  
медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук (03.01.04 – биохимия),  
профессор

В.Б. Бородулин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Телефоны: +7(845-2)-27-33-70, +7(845-2)-66-97-00, Факс: +7 (845-2)-51-15-34, E-mail: meduniv@sgmu.ru

Подпись д.м.н., профессора В.Б. Бородулина заверяю

« 09 »

01

2018 г.

Подписи  
ЗАВЕРЯЮ:  
Начальник ОК

