

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Ларкіної Світлани Олександрівни «Патофізіологічне обґрунтування застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту», подану до захисту до разової спеціалізованої вченої ради Одеського національного медичного університету МОЗ України, утвореної наказом, на підставі рішення Вченої ради, Одеського національного медичного університету від 01.09.2022 р. № 359-о для розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

**Актуальність теми дисертації.** Проблема інволютивних змін шкіри та морфологічно пов'язаних з нею структурно-функціональних елементів організму наразі не лише не втрачає своєї актуальності, а й набуває ще більшої важливості, що обумовлено низкою чинників. По-перше, слід відзначити поступове зростання біологічного віку населення нашої країни. Аналогічна тенденція спостерігається в більшості індустріально розвинених країн Європи та Північної Америки. По-друге, медична складність вказаної вище проблеми, на яку звернула увагу дисертантка, обумовлена незначною її дослідженістю в наукових розробках відповідних установ, практичною «відсутністю» в полі зору лікарів сімейної медицини, а також загальноприйнятими уявленнями стосовно етіологічності, складності та комплексності її патогенетичних механізмів. З цього, по-третє, виходить інший складовий компонент актуальності цього напрямку наукової роботи – недостатня діагностика та неефективність лікування або медикаментозної корекції індукованих біологічним віком змін шкіри.

Додатково до відзначеного вище, зауважу, що ключовим моментом методологічної побудови дисертаційної роботи є те, що неефективність фармакологічної корекції інволютивних змін шкіри є наслідком недостатньої глибини нашого розуміння патогенетичних механізмів цієї патології, із чого дисертант логічно припустила необхідність ретельного вивчення окремих ланок патогенезу цього патологічного стану для розробки оригінальної схеми

фармакокорекції з урахуванням виявленого виснаження запасів ендогенної гіалуронової кислоти.

Вважаю, що при вивченні проблеми пов'язаних з віком змін шкіри та споріднених з нею морфологічних елементів ми, з токи зору фундаментальної науки, маємо гарний приклад формування патологічної дизрегуляції низки органів і регуляторних систем організму, що робить науковий напрямок, обраний для дослідження в даній дисертаційній роботі, актуальним для патологічної фізіології, клінічної патофізіології, дерматології, стоматології, а також низки споріднених клінічних дисциплін.

Дисертантка відзначає, що виснаження резервів ендогенної гіалуронової кислоти та пов'язана з цим зміна функції позаклітинного матриксу шкіри є одним із провідних несприятливих чинників, які спричиняють старіння шкіри. При цьому вона стверджує, що ін'єкційне введення препаратів гіалуронової кислоти у старіючу шкіру є традиційним заходом в практиці лікарів сімейної медицини. Вона підкреслює, що введення препаратів гіалуронової кислоти у стоматологічній практиці також є досить поширеною практикою, зважаючи на те, що гіалуронова кислота є ключовим елементом м'яких тканин пародонту, ясен та періодонтальної зв'язки, альвеолярної кістки та цементу. Гіалуронової кислоті притаманні антиоксидантні властивості, вона здатна активувати фібробласти шкіри та пародонту, збільшуючи вироблення колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу.

При обґрунтуванні теми та наукової важливості дисертаційної роботи авторка відзначає виявлену багатофункціональну роль гіалуронової кислоти у загоєнні ран, що після аналізу сучасних даних літератури надало можливість припустити захисне значення гіалуронової кислоти при процесах загоєння мінералізованих і немінералізованих тканин пародонта. При цьому не до кінця дослідженими та встановленими є особливості, дози та умови застосування препаратів гіалуронової кислоти при пов'язаних з віком змінах шкіри та споріднених морфологічних елементів. Важливо також, що дисертантка не зупинилася на відомих фактах щодо введення препаратів гіалуронової кислоти

при інволютивних змінах шкіри, але й вирішує проблему патогенетично спрямованої фармакотерапії вікових змін шкіри та тканин пародонту з безпосередніми перспективами клінічного впровадження отриманих результатів. Відзначу, що дисертаційна робота С.О. Ларкіної є актуальною та важливою для патологічної фізіології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького. Комплексна тема кафедри: «Патофізіологічні механізми ендотеліальної дисфункції та порушень системи гемостазу при метаболічному синдромі та патогенетичне обґрунтування їх корекції» (номер державної реєстрації 0115U006687). Окремі фрагменти наукової праці виконувалися в межах науково-дослідної роботи кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ МОЗ України на тему: «Розробити та обґрунтувати способи корекції фіброзних змін печінки при хронічному гепатиті та цирозі печінки» (номер державної реєстрації 0116U008927), а також ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук» на тему: «Корекція патогенетичних механізмів порушень вуглеводного та ліпідного обміну в організмі та тканинах ротової порожнини у пацієнтів залежно від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний та ліпідний обмін» (номер державної реєстрації 0118U006966). Дисертантка є співвиконавицею вказаних науково-дослідних тем.

**Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.** Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше із застосуванням експериментального підходу було визначено морфологічні кореляти впливу різних концентрацій гіалуронової кислоти. За даними морфологічних досліджень шкіри піддослідних тварин вперше виявлено наявність активного фібринолізу внаслідок введення гіалуронової кислоти. Автор простежила особливості

активного фібрилогенезу та переконливо довела збільшення кількості та товщини сполучнотканинних волокон у сосочковому та сітчастому шарах дерми при введенні гіалуронової кислоти, що супроводжується збільшенням обсягу волокнистої тканини у складі екстрацелюлярного матриксу дерми.

На підставі аналізу отриманих морфологічних результатів дисертанткою вперше встановлено, що з підвищенням концентрації гіалуронової кислоти активність фібрилогенезу збільшується. Доведено, що зареєстровані морфологічні зміни, індуковані введенням гіалуронової кислоти, зберігалися протягом 2-х місяців. При цьому найбільш стійкими виявилися зміни, спричинені введенням концентрованих препаратів гіалуронової кислоти.

Автором вперше проведено оцінку впливу гіалуронової кислоти різних концентрацій на процеси остеорезорбції в умовах експериментального періодонтиту. Виявлено, що введення гіалуронової кислоти спільно з гідроксиапатитом кальцію спричинило суттєве підвищення вмісту кальцію в кістковій тканині.

Дисертанткою вперше досліджено ефекти впливу нестабілізованої гіалуронової кислоти у суміші з гідроксиапатитом на процеси остеорезорбції в умовах експериментального періодонтиту. При цьому доведено, що введення препаратів кальцію гідроксиапатиту з гіалуроновою кислотою сприяло вираженому гальмуванню активності кислої фосфатази та еластази, а також суттєвому зростанню активності лужної фосфатази у кістковій тканині тварин.

**Теоретичне значення результатів дослідження.** В дисертаційній роботі доповнені уявлення про механізми протективної дії гіалуронової кислоти та розроблені теоретичні основи для застосування гіалуронової кислоти з метою ревіталізації шкіри та захворювань тканин пародонту.

Поглиблені існуючі уявлення про патофізіологічні механізми інволютивних змін шкіри та тканин пародонта із доведенням участі в патологічному процесі розвитку остеодекструкції та виникнення дисбалансу в

системах ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, а також патоморфологічних розладів.

Вперше за експериментальних умов досліджено вплив гіалуронової кислоти різних концентрацій на морфологічні структури шкіри в умовах експерименту.

Вперше визначено особливості функціонування антиоксидантних систем ротової порожнини в умовах експериментального пародонтиту при застосуванні гіалуронової кислоти різних концентрацій.

**Практичне значення результатів дослідження.** Одержані авторкою дисертаційної роботи наукові дані дозволяють розширити діапазон застосування гіалуронової кислоти в практиці дерматології, стоматології та естетичної медицини.

У практику охорони здоров'я запроваджено «Авторську методику приготування препаратів гідроксиапатиту кальцію та гіалуронової кислоти *ex tempore* для поповнення об'єму тканин» у вигляді авторського права на твір (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №75026).

Запатентовані оригінальні способи «Остеопластична композиція» (патент України на винахід № 122946) та «Композиція для естетичних ін'єкцій» (патент України на корисну модель № 125589).

Отримані результати впроваджені у навчальний процес на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького та нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ, на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Дніпровського державного медичного університету та на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Обґрунтованість і достовірність положень та висновків дисертаційної роботи базується на результатах чотирьох блоків експериментальних досліджень.

Досліди було виконано на двох видах тварин – кролях (n=25) породи Горностаєвий віком 3-4 місяці та щурицях лінії Вістар стадного розведення віком 6-7 місяців.

Дослідження проведено протягом 2016-2020 рр. у 4 етапи, особливості виконання яких та вирішені завдання ретельно описані дисертанткою. Відзначу, що загальне число експериментальних груп, а також груп контролю є достатнім для обґрунтування основних положень та висновків дисертації.

Проведений статистичний аналіз виділених дисертанткою експериментальних груп досліджень за основними показниками засвідчує релевантність груп та можливість статистичної оцінки та співставлення отриманих результатів. В дисертаційній роботі використані сучасні загальноприйняті методи статистичної обробки отриманих результатів. До уваги дисертанткою приймалися лише статистично відмінні розбіжності.

Дисертаційна робота викладена на 212 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, п'яти розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел (230 найменувань, в тому числі 74 – кирилицею та 156 – латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 10 таблицями і 30 рисунками.

Наукові положення та висновки випливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими, логічно завершують роботу, достовірні та мають теоретичне та практичне значення.

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи опрацьовано її структуру, визначено об'єкт і предмет дослідження, комплекс патофізіологічних, фармакологічних, біохімічних, морфологічних та статистичних методів.

**Перший розділ** дисертаційної роботи присвячений огляду наукової літератури про сучасний стан розвитку проблеми інволютивних змін шкіри та пародонту. Акцент робиться на важливості урахування патофізіологічних

механізмів інволютивних змін шкіри та пародонту при намаганнях застосувати профілактичні заходи в разі відзначених інволютивних змін або при розробці схеми фармакологічної корекції вказаного вище стану із введенням препаратів гіалуронової кислоти різної концентрації. Огляд літератури завершується тим, що дисертантка відзначає складність та багатокомпонентність патофізіологічних механізмів інволютивних змін шкіри, вказує на інтенсифікацію процесів ліпопероксидації, поєднану з пригніченням активності антиоксидантної системи, як на провідний патогенетичний механізм старіння шкіри та, насамкінець, стверджує, що проведений огляд літературних джерел виявив необхідність та доцільність проведення низки експериментальних досліджень з намаганнями з патогенетичної точки зору виявити ефективність комплексного та пролонгованого застосування гіалуронової кислоти для виявлення механізмів реалізації лікувальних та профілактичних ефектів розробленої лікувально-профілактичної схеми у корекції інволютивних змін шкіри та пародонту.

**У Розділі 2** «Матеріали і методи досліджень» наведено особливості виконання експериментальних досліджень, а також ретельно описані патофізіологічні, фармакологічні, біохімічні, морфологічні, лабораторні методи дослідження, а також критерії статистичної оцінки отриманих результатів.

Наведена методика статистичного аналізу отриманих результатів.

**Розділ 3** присвячений морфологічному дослідженню впливу гіалуронової кислоти на шкіру кролів. Дисертанткою визначені морфологічні характеристики шкіри експериментальних тварин в різні інтервали часу після введення гіалуронової кислоти різної концентрації. Результати подані у вигляді 20 морфологічних рисунків.

В цьому розділі наведені також фактичні дані з вивчення протизапальних та антиоксидантних властивостей препаратів гіалуронової кислоти, які зведені у 2 таблиці та 1 рисунок.

Розділ завершується висновками автора, в яких всебічно підсумовуються ефекти гіалуронової кислоти різних концентрацій та пояснюються механізми реалізації протективних ефектів досліджуваної сполуки.

**В розділі 4** наведені фактичні дані дослідження впливу гіалуронової кислоти на вираженість процесів запалення та остеодеструкції пародонту щурів. Дисертантка відзначає, що за результатами проведених досліджень отримано підтвердження адекватності експериментальної моделі для інтенсифікації резорбційних процесів у кістковій тканині щелеп щурів. Вона показала, що тривале аліментарне надходження перекисів ліпідів призвело до збільшення атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів та втрати кальцію кістковою тканиною щелеп. За таких умов ін'єкції кальцію гідроксиапатиту не вплинули на досліджувані показники, оскільки атрофію альвеолярної кістки не вдалося загальмувати, а біохімічні показники, незважаючи на окремі поліпшення, не досягли нормальних значень. Авторка акцентує, що набагато ефективнішим виявився препарат кальцію у поєднанні з гіалуроновою кислотою.

**В розділі 5** наведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, які ілюстровані 8-ма рисунками та висвітлюють механізми реалізації остеопротективного впливу досліджуваних препаратів гіалуронової кислоти за умов експериментального відтворення моделі пародонтиту. Звертає увагу, що дисертантка чітко висвітлює ймовірні клінічні переваги застосування гіалуронової кислоти на практиці. Акцентується на тому, що на основі отриманих даних вже розроблена та застосовується у клінічній практиці патогенетично обґрунтована схема профілактики передчасного старіння шкіри із застосуванням гіалуронової кислоти різних концентрацій та модифікацій. Виявлені протизапальні та антиоксидантні реакції шкіри після введення комбінованих філерів гіалуронової кислоти з гідроксиапатитом кальцію дозволяють обґрунтовано та продумано розробляти план комплексної корекції вікових змін м'яких тканин, з урахуванням віку та загального стану організму в цілому.

На підставі наведеного вище вважаю, що дисертаційна робота написана методично вірно, враховуючи чинні вимоги ДАК МОН України.



**Повнота викладу результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях.** За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 16 наукових праць, зокрема, 7 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України (3 статті у виданнях, які індексуються базами даних Scopus та Web of Science, та 2 статті в міжнародному виданні, яке внесено до наукометричних баз), 1 стаття у вітчизняному науковому журналі та 5 тез доповідей у матеріалах наукових форумів за фахом дисертації. Отримано 2 патенти України та 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права, які вказують на пріоритетність наукових результатів авторки дисертаційної роботи.

**Недоліки дисертаційної роботи щодо її змісту та оформлення.** В дисертації зустрічаються окремі стилістичні помилки та повтори, які не є суттєвими та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

В ході рецензування дисертаційної роботи виникли наступні питання:

1. Ви показали позитивний вплив застосування гіалуронової кислоти, причому саме її проєктивний ефект, при інволютивних змінах шкіри та захворюваннях пародонту. Що можете сказати про механізми реалізації захисного впливу гіалуронової кислоти?

2. Яка Ваша думка стосовно перспектив клінічного застосування розробленої схеми лікування шкіри та/або зубо-щелепної системи, оскільки Вами досліджені різні концентрації та різні комбінації гіалуронової кислоти?

3. Чим доводиться остеостабілізуючий вплив гіалуронової кислоти за умов застосованої Вами моделі експериментального пародонтиту? За якими критеріями Ви встановили більшу стабільність кісткової тканини пародонту в щурів при пародонтиті?

4. Як Ви поясните дослідження шкіри тварин та супутнє з цим дослідження тканин епітелію рота та кісткової тканини пародонту? Чи доцільне було таке поєднання?

5. Цікавою є Ваша думка стосовно механізмів старіння шкіри. Що, на Вашу думку, є провідним у розвитку вікових змін епітелію?

**Рекомендації щодо використання результатів дослідження у практиці.** Матеріали дисертаційної роботи С.О. Ларкіної можуть бути рекомендовані для подальшого впровадження у навчальний процес закладів вищої медичної освіти при вивченні розділів загальної патофізіології та патофізіології ендокринної системи.

Клінічна спрямованість висновків дисертаційної роботи в частині розробки фармакологічної корекції інволютивних змін шкіри дає підстави рекомендувати результати до практичного використання в роботі дерматологічних, стоматологічних та травматологічних закладів, у спортивній, косметологічній та естетичній медицині.

**Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Ларкіної Світлани Олександрівни на тему: «Патофізіологічне обґрунтування застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту» на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», виконана на сучасному науковому та методичному рівні під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Вастьянова Руслана Сергійовича, є завершеною науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачкою досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме патофізіологічне обґрунтування та визначення ефективності застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, можна дійти висновку, що здобувачка набула теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у галузі дослідницької діяльності, оволоділа методологією наукової та педагогічної

діяльності, здійснила власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином, дисертаційна робота Ларкіної Світлани Олександрівни повністю відповідає «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022), щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

#### Офіційний опонент:

проректор з науково-педагогічної роботи  
та питань розвитку, професор кафедри  
медичної біології та фізики, мікробіології,  
гістології, фізіології та патофізіології  
Чорноморського національного університету  
імені Петра Могили МОН України  
доктор медичних наук, професор



Клименко М.О.

Підпис професора М.О. Клименко засвідчую:

*Гарамбник Віктор Юрійович* *С. Ю. Шлишова*

