ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета от 06.10.2026 №14

О присуждении Диденко Николаю Николаевичу, гражданину России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "Роль секреторной и гуморальной активности больших слюнных желез в патогенезе пародонтита у крыс" по специальности 3.3.3. Патологическая физиология принята к защите 26.06.2026, протокол №4 диссертационным советом 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, действующим на основании приказа Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки Министерства образования Российской Федерации от 16.01.2009 г. №34-1, приказом Минобрнауки России от 11.04.2012 г. № 105/нк совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

Диденко Николай Николаевич, 1989 года рождения. В 2016 году окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2016 г. по 2019 г. обучался в аспирантуре (очная форма обучения) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре патологической физиологии. Работает ассистентом кафедры нормальной и патологической физиологии

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре патологической физиологии.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Сирак Алла Григорьевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Гребнев Дмитрий Юрьевич (гражданин России), доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой;

2. Соловьева Наталия Владиславовна (гражданка России), доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северный государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского", г. Симферополь, в своем положительном заключении, подписанном Кубышкиным Анатолием Владимировичем, членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинского института

имени С.И. Георгиевского, указала, что "диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 "Положения о присуждении ученых степеней"..., а ее автор... заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология".

Соискатель имеет 20 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них опубликованных в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним публикаций – 16. Краткая характеристика работ (вид; количество; объем в страницах; творческий вклад в %): статьи в журналах – 13, 49, 70; материалы конференций – 2, 6, 73; патенты на изобретение – 5, 65, 30.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Морфологические изменения слюнных желез крыс в условиях экспериментальной гипосаливации / А. Г. Сирак, С. В. Сирак, Н. Н. Диденко [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 71-72.

2. Роль секреторной и гуморальной активности больших слюнных желез в патогенезе пародонтита у крыс / А. Г. Сирак, Н. Н. Диденко, С. В. Сирак [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2026. – Т. 23, № 1. – С. 115-119.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Ивановой Анастасии Сергеевны, доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой патофизиологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ивановский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Голубцовой Натальи Николаевны, доктора биологических наук, доцента, заведующей кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Чувашский государственный университет им. В.И. Ульянова" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Кудрина Родиона Александровича, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Мини-

стерства здравоохранения Российской Федерации. Отзывы критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются известными и признанными учеными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: http://www.ksma.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая идея, обогащающая научную концепцию роли секреторной и гуморальной активности слюнных желез в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта в эксперименте; **предложены** новые гистохимические критерии оценки воспалительного процесса в пародонте (сиаловые кислоты как маркеры острой фазы и их исчезновение как признак хронизации); **доказано**, что предварительное моделирование гипосаливации значительно подавляет иммунный ответ на воспаление тканей пародонта, проявляющееся в снижении CD4+ лимфоцитов, дисбалансе иммунорегуляторного индекса и изменении цитокинового профиля; **введены** в научный оборот новые представления о роли дефицита паротина при ксеростомии в угнетении лизосомального аппарата клеток, накоплении молекул средней массы и усилении эндогенной интоксикации, потенцирующей системные нарушения при сочетанной патологии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны положения, расширяющие представления** о патогенезе острого пародонтита при сниженной секреторной и гуморальной активности больших слюнных желез, включая механизмы иммунных нарушений, окислительного стресса, дисбиоза и воспаления тканей пародонта; **применительно к проблематике диссертации результативно** использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе экспериментальных и лабораторных; **изложены** новые данные о корреляционных связях между типом ксеростомии и выраженностью морфологических изменений в слюнных железах как дескрипторах тяжести системных нарушений и риска хронизации воспаления; **раскрыта**

роль лизосомальной дисфункции в накоплении молекул средней массы и развитии эндогенной интоксикации; **изучена** роль снижения уровня полипептидных гормонов околоушной слюнной железы (паротина) в угнетении лизосомального аппарата клеток, влиянии на синтез и деградацию лизосомальных ферментов тканей пародонта; **проведена модернизация** подходов к экспериментальному моделированию гипосаливации и острого пародонтита, а также патогистологической и иммуногистохимической оценке больших слюнных желез.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработаны и внедрены** экспериментальные модели ксеростомии и острого пародонтита, включая моделирование гипосаливации с использованием атропина и этакрила; **определены** возможности применения маркеров острого воспаления (сиаловые кислоты) и риска хронизации (иммунорегуляторный индекс, уровень ТБК-активных продуктов и азометинов) при пародонтите на фоне гипосаливации; **создана** методическая база для экспериментального изучения пародонтита при сниженной функции больших слюнных желез, включающая протоколы моделирования патологических состояний и рекомендации по оценке маркеров эндогенной интоксикации и активности лизосомальных ферментов у лабораторных животных; **представлены** материалы для внедрения в лечебно-профилактическую практику, обеспечивающие повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта, особенно в условиях сопутствующих нарушений функции слюнных желез.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **теория** диссертации построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными отечественных и зарубежных исследователей по диссертации; **идея базируется** на анализе экспериментальных данных и обобщении передового опыта специалистов в области патологической физиологии и экспериментальной стоматологии; **использованы** данные современных методов исследования, общепризнанные в мировой и отечественной науке; **установлено** качественное и количественное соответствие авторских результатов с представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы**

современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии диссертанта на всех этапах исследования, обработке и интерпретации экспериментальных и лабораторных данных, участии в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации критические замечания высказаны не были. Заданы следующие вопросы:

1. Насколько, по Вашему мнению, выявленные в эксперименте на крысах закономерности (особенности цитокинового профиля, динамика иммунорегуляторного индекса) могут быть экстраполированы на клиническую практику?

2. Какие из полученных маркеров имеют наибольший потенциал для внедрения в качестве биомаркеров хронизации пародонтита у пациентов с ксеростомией?

3. В работе показано разнонаправленное влияние атропина и этакрила на показатели клеточного иммунитета (CD4 и иммунорегуляторный индекс). С чем, по Вашему мнению, связано то, что этакрил, вызывающий атрофию слюнных желез, приводит к увеличению CD4-лимфоцитов, тогда как атропин, напротив, их снижает?

4. Почему для моделирования пародонтита Вы выбрали сложную комбинацию линкомицина, пчелиного яда, прогорклого масла вместо признанного "золотого стандарта" – лигатурной модели?

5. Вы отработали методику гипосаливации введением атропина и этакрила в течение 15 дней. Почему дальше в работе используется введение препаратов в течение 21 и 30 дней?

6. На 60-е сутки в группе с изолированным пародонтитом пик АФК (275%), падение уровней глутатиона и церулоплазмина, но гидроперекиси липидов при этом снижаются до 70%. Как Вы объясняете эти изменения?

7. Какими морфометрическими методами зарегистрирована гипертрофия и атрофия околоушной железы после использования соответственно атропина и этакрила?

8. В выводе №4 используется термин – "декомпенсация адаптации". Что Вы понимаете под "декомпенсацией адаптации" в контексте иммунологических изменений? Какие критерии Вы использовали, чтобы зафиксировать декомпенсацию?

9. В выводе № 4 Вы говорите об "иммуносупрессии" на 60-е сутки. Однако в это же время установлено повышение содержания иммуноглобулинов. Как Вы можете называть это состояние иммуносупрессией, если гуморальное звено активировано?

10. Вы предлагаете использовать присутствие сиаловых кислот в клетках слюнных желез в качестве гистохимического маркера острой фазы пародонтита. Возможно ли, на Ваш взгляд, адаптировать этот маркер для неинвазивной диагностики в клинике? Или он остается исключительно инструментом для экспериментальной морфологии?

11. Как Вы интерпретируете феномен двухфазной динамики иммунологических показателей с позиции классической патофизиологии воспаления – как истощение компенсаторных механизмов или как переход в новое качество иммунного ответа?

Соискатель Диденко Н.Н. убедительно ответил на задаваемые в ходе заседания вопросы, согласился со всеми замечаниями и привел собственную аргументацию по следующим:

1. Выявленные закономерности не противоречат механизмам системного воспаления и иммуносупрессии, которые описаны в клинических исследованиях у пациентов с хроническим пародонтитом. Экстраполяция требует осторожности в силу видовых различий, однако однонаправленные тренды патогенетически значимы и могут быть использованы для разработки диагностических алгоритмов и терапевтических мишеней при гипосаливации и пародонтите.

2. Наибольший потенциал для внедрения в качестве биомаркеров хронизации имеют: иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) – его снижение коррелировало с прогрессированием деструктивных изменений; уровень молекул средней массы – нарастание до 222–243% от нормы отражает эндогенную интокси-

кацию; ТБК-активные продукты и основания Шиффа как показатели окислительного стресса; активность лизосомальных ферментов (катепсин D, кислая фосфатаза). Данные маркеры могут быть адаптированы для клинического лабораторного мониторинга пациентов с пародонтитом и ксеростомией.

3. Разнонаправленное влияние обусловлено различными механизмами действия: атропин блокирует М-холинорецепторы, подавляет парасимпатическую иннервацию, вызывает функциональную гипосаливацию без повреждения паренхимы, что сопровождается нейрогенно-опосредованной иммуносупрессией. Этакрил вызывает прямую токсическую атрофию паренхимы с высвобождением тканевых антигенов, что запускает компенсаторную активацию клеточного звена иммунитета в виде гиперергической реакции. Таким образом, атропин моделирует нейрогенный механизм, этакрил – токсический с реактивным иммунным ответом.

4. Лигатурная модель является классической и широко признанной. Однако наша задача состояла в том, чтобы создать модель, максимально приближенную к клиническому сценарию хронического генерализованного пародонтита у человека, где патологический процесс развивается под воздействием комплекса факторов:

– Дисбактериоз (моделируется линкомицином) – отражает микробный фактор;

– Локальное тканевое повреждение и воспаление (моделируется аппликациями пчелиного яда) – запускает каскад воспалительных медиаторов;

– Метаболические нарушения и усиление оксидативного стресса (моделируется маслом с высоким перекисным числом) – отражает системный компонент патогенеза.

– Лигатурная модель, хотя и воспроизводит локальное воспаление, не позволяет в полной мере оценить системные эффекты – оксидативный стресс и метаболические нарушения, которые являются ключевыми для нашей работы. Мы стремились создать комплексную модель, отражающую мультифакторную природу пародонтита, что и стало методологической основой нашего исследова-

ния.

5. В разделе 2.2.1 мы описывали отдельную серию экспериментов по отработке модели гипосаливации с оценкой морфологических изменений желез на 15-е сутки. Это был первый этап – верификация модели. В дальнейшем, при моделировании сочетанной патологии (пародонтит на фоне ксеростомии), мы использовали разные схемы, обусловленные задачами эксперимента:

21 день – предварительное моделирование ксеростомии до индукции пародонтита (в группах 5 и 6), чтобы создать фон сниженной слюнной функции;

30 дней – общая продолжительность моделирования пародонтита, совпадающая со сроками, описанными в разделе 2.2.2.

Таким образом, 15 дней – это отработка модели, 21 день – этап предварительной индукции, 30 дней – полный цикл формирования сочетанной патологии.

6. Снижение гидропероксидов липидов на фоне резкого роста активных форм кислорода и истощения антиоксидантной системы можно объяснить следующим образом:

Разная динамика маркеров – активные формы кислорода отражают мгновенную генерацию активных форм кислорода, тогда как гидропероксиды липидов – это накопленные продукты липопероксидации. Пик активных форм кислород может опережать пик гидропероксидов липидов.

Истощение субстратов – на 60-е сутки, при длительном оксидативном стрессе, пул полиненасыщенных жирных кислот (субстратов для пероксидации) может быть уже истощен, из-за чего новые гидропероксиды липидов образуются в меньшем количестве.

Активация антиоксидантных и репаративных систем – хотя уровни глутатиона и церулоплазмина падают, могут активироваться другие механизмы (например, глутатионпероксидаза), частично утилизирующие гидропероксиды липидов.

Методологические особенности – определение гидропероксидов липидов отражает определенную фракцию продуктов перекисного окисления липидов, в

то время как другие продукты (основания Шиффа, ТБК-активные продукты) могут сохраняться или нарастать.

Таким образом, снижение гидропероксидов липидов на фоне высокого уровня активных форм кислорода – это не противоречие, а отражение сложной и динамичной картины оксидативного стресса с переключением между различными стадиями и путями липопероксидации.

7. Гипертрофия и атрофия желез были оценены двумя методами:

Взвешивание желез на электронных весах с расчетом относительной массы (на 100 г массы тела животного) – это позволило получить количественные данные, представленные в таблице 3 (стр. 68): при атропине масса околоушной железы увеличилась на 20%, при этакриле – уменьшилась на 50% по сравнению с контролем.

Морфометрический анализ гистологических препаратов с использованием программы Video-Test Morphology 5.1 для Windows. Оценивались: толщина паренхимы, количество и размер ацинусов в поле зрения, площадь просвета протоков. Применение стандартизированных методов морфометрии (с фиксированным числом полей зрения для каждого препарата, не менее 10 полей на животное) позволило получить объективные количественные данные, подтверждающие гипертрофию или атрофию.

8. Термин "декомпенсация адаптации" мы используем для обозначения критического срыва защитно-приспособительных механизмов, когда иммунная система перестает адекватно реагировать на патогенное воздействие. Критерии декомпенсации в нашем исследовании:

Динамика иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) – снижение до уровня 0,99–1,06 (менее 1,0), что указывает на преобладание супрессорно-цитотоксических механизмов над хелперными.

Двухфазная динамика – после периода иммуносупрессии (60-е сутки) наблюдается гиперергическая активация провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β) при сохраняющемся снижении IL-10, что свидетельствует о неадекватном, патологическом иммунном ответе.

Нарастание маркеров эндогенной интоксикации – рост MCM_2 до 222–243% от нормы, что свидетельствует о системных метаболических нарушениях.

Снижение функционального резерва фагоцитов – по данным НСТ-теста, что указывает на угнетение неспецифической защиты.

Таким образом, декомпенсация адаптации – это переход от относительной стабилизации к необратимым системным нарушениям, фиксируемый по комплексу иммунологических и биохимических показателей.

9. Под "иммуносупрессией" в нашем исследовании мы понимаем преимущественно клеточное звено иммунитета, а не гуморальное. На 60-е сутки мы зафиксировали: подавление клеточного звена (снижение CD4+ лимфоцитов (~50% от нормы), падение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) до 0,99–1,06, снижение функциональной активности фагоцитов (НСТ-тест); активация гуморального звена: повышение уровней IgG, IgM, IgA – что может отражать компенсаторный ответ на фоне недостаточности клеточного иммунитета, либо реакцию на хроническую антигенную стимуляцию (бактериальную).

Таким образом, мы говорим о диссоциированном иммунном ответе – клеточное звено подавлено, гуморальное звено активировано. Термин "иммуносупрессия" мы используем по отношению к клеточному звену, что методологически корректно, поскольку в иммунологии этот термин часто применяется именно к Т-клеточному ответу. Однако мы согласны, что для полной точности следовало бы использовать формулировку: "иммуносупрессия по клеточному звену с компенсаторной активацией гуморального иммунитета".

10. Адаптация сиаловых кислот как маркера для неинвазивной диагностики в клинике потенциально возможна, поскольку они входят в состав слюны и могут быть определены биохимическими методами. Однако в настоящем исследовании они выявляются гистохимически как маркер клеточного метаболизма в тканях желез. Их профиль в ротовой жидкости в сочетании с другими маркерами может лечь в основу неинвазивного скринингового теста для ранней диагностики и дифференциации фазы воспаления. В текущем виде метод остается преимущественно инструментом экспериментальной морфологии, но мы видим

перспективы его адаптации и планируем дальнейшие исследования.

11. Двухфазная динамика интерпретируется нами как переход иммунного ответа в новое качество, а не просто истощение компенсаторных механизмов. На 60-е сутки – иммуносупрессия под влиянием дефицита паротина и хронической антигенной нагрузки. К 90-м суткам – гиперергическая реакция как качественно новое состояние, при котором формируется локальное патологическое воспаление, резистентное к саногенетическим процессам.

На заседании 06 октября 2026 г. диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей важное значение для развития патологической физиологии – выявление патогенетических механизмов взаимного отягощения воспалительного процесса в пародонте и дисфункции слюнных желез с развитием эндогенной интоксикации – присудить Диденко Н.Н. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор Быков
Илья Михайлович

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.02,
доктор медицинских наук
профессор Лапина
Наталья Викторовна

06.10.2026