Рецензія

на дисертаційну роботу
на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія»,
аспіранта кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
Сольвар Зоряни Любомирівни

«Механізми формування експериментального алергічного альвеоліту та пародонтиту та їх корекція L-аргініном»

Актуальність теми. Захворювання пародонта на сьогоднішній день займають одне з провідних місць у структурі стоматологічних захворювань. У сучасній стоматології актуальними залишаються недостатньо вивчені питання, пов'язані обтяжливим перебігом захворювань тканин пародонта при різних соматичних захворюваннях. Висока поширеність генералізованого пародонтиту, довготривалий перебіг, значна тяжкість та не завжди достатня ефективність існуючих методів лікування з тенденцією зростання кількості ускладнень, обумовлюють ранню втрату зубів, що є переконливими аргументами необхідності подальшого вивчення основних механізмів розвитку і пошуку патогенетично спрямованих способів його лікування.

Дослідження останніх років дають підставу до узагальненого висновку, що виникнення патологічних змін в тканинах пародонта відбуваються при зміні загального стану організму внаслідок дії низки як екзогенних так і ендогенних чинників, які й визначають підходи до лікування і профілактики захворювань пародонта. Згідно даних фахової літератури приблизно у 85% пацієнтів захворювання пародонта поєднуються із загальносоматичною патологією. Вивчення окремих ланок патогенезу генералізованого пародонтиту є однією з актуальних проблем сучасної стоматології. Безсумнівно, підвищення розповсюдження захворювань пародонту являє собою досить серйозну проблему, яка потребує постійного пошуку та розробки нових ефективних патогенетично направлених методів лікування.

Тому важливим напрямком сучасної стоматології є вивчення

взаємозв'язків уражень тканин пародонта із захворюваннями внутрішніх органів і систем організму, що дозволяє скласти більш чітку уяву сутності генезу багатьох залежних захворювань порожнини рота та розробити патогенетично спрямовані лікувально-профілактичні заходи.

У рукописі дисертаційної роботи Сольвар З. Л., представленому для рецензування, досліджувалася актуальна проблема сучасної пародонтології: вивчення патофізіологічних механізмів формування експериментального алергічного альвеоліту та пародонтиту та їх корекція L-аргініном.

На сьогоднішній день ці питання ще не достатньо вивчені. У зв'язку з цим дисертація Сольвар З. Л., основою якої є експериментально доведена антиоксидантна та цитокіно- і імунокоригуюча дія L-аргініну в корекції порушень метаболічних та імунних процесів експериментального алергічного альвеоліту і пародонтиту, вказує на перспективність і доцільність їх подальшого дослідження і вивчення, як в експерименті так і в клініці пульмонології, алергології та стоматології.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Роль метаболічних та імунних порушень алергічних і запальних процесів, стресу і адреналінового пошкодження міокарда та їх патогенетична терапія» (№ державної реєстрації 0120U105779).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Сольвар З. Л. виконана на сучасному методичному рівні та експериментальному матеріалі, що отриманий при проведені досліджень на 126 морських свинках (самцях), масою тіла 180-220 г, що утримувалися на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Ці експерименти були проведені з дотриманням принципів біоетики згідно з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях

(Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001), що підтверджено заключенням членів комісії з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 09 від 21 грудня 2020 р. та протокол №1 від 15 січня 2024р.)

У представленій роботі автором чітко визначені мета та сформульовано 5-ть завдань дослідження. Зміст роботи повністю відображає вирішення поставлених завдань. Мета і завдання відповідають темі дисертаційної роботи і є науково обгрунтованими. Обрані автором методи досліджень є адекватними до поставлених завдань, сучасні, інформативні та не викликають заперечень.

Наукова новизна даної роботи полягає, у тому, що автором проведено дослідження та з'ясовані патофізіологічні особливості змін системи оксиду азоту, процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, цитокінового профілю, гуморального та клітинного імунітету в крові і легенях та доведена їх роль та активна участь в механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту поєднаного з експериментальним пародонтитом. Принципово новим у роботі є те, що вперше доведено, антиоксидантну, імунно- і цитокінкоригуючу дію L-аргініну на патологічні зміни показників метаболічних і імунних процесів за умов розвитку поєднаного алергічного альвеоліту і пародонтиту.

Практична значимість дисертаційної роботи Сольвар З. Л. полягає у тому, що отримані автором результати досліджень поглиблюють і розширюють сучасні уявлення про механізми розвитку експериментального алергічного альвеоліту і експериментального пародонтиту і можуть бути використані в подальшій науково-дослідній та педагогічній роботі. Доведена антиоксидантна та цитокіно- і імунокоригуюча дія L-аргініну вказує на перспективність і доцільність їх подальшого дослідження і вивчення в експерименті та клінічній медицині з метою корекції порушень метаболічних та імунних процесів при коморбідному розвитку алергічного альвеоліту і пародонтиту.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", кафедрі анатомії, фізіології та патології Львівського медичного університету, що підтверджено актами впровадження.

Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення дисертації.

Дисертаційна робота побудована за традиційною схемою і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел та додатку.

Дисертація викладена українською мовою на 172 сторінках друкованого тексту, з яких 122 сторінки основного тексту. Фактичні результати дослідження надані у 52-ох таблицях та ілюстровані 16-ма рисунками. Додатки містять список опублікованих автором праць, перелік заходів на яких викладені основні положення дисертації та 5 актів впровадження.

Вступ та огляд літератури засвідчують високу обізнаність автора з предметом дослідження, обґрунтовують актуальність теми та вибір методів дослідження. У ***розділі «Вступ»***, на підставі вивчення літературних джерел, автор конкретно та достатньо повно обґрунтовує актуальність теми дисертації, формулює невирішені питання, окреслює мету, ставить завдання, що потребують вирішення, показує повноту та оригінальність здійснених досліджень, їх новизну і практичну цінність.

Розділ 1 (огляд літератури) «Сучасні уявлення про патогенез, діагностику та лікування екзогенного алергічного альвеоліту, етіологію і патогенез пародонтитів. Характеристика досліджуваного лікарського середника (L-аргініну)» складається із трьох підрозділів та викладений на 23 сторінках. У огляді літератури наведено ґрунтовний аналіз першоджерел за

напрямками, що вивчалися автором. Наведений у розділі матеріал слугує доброю теоретичною базою для проведення власних досліджень. Розділ написано цікаво, викладення логічне. Проведений аналіз літературних джерел дозволив дисертантці зробити висновок про пріоритетність обраного напрямку наукової роботи. Розділ заслуговує позитивної оцінки.

***У Розділі 2**, «Матеріали та методи дослідження»* представлено використані автором матеріали і методи досліджень, які є відповідними до поставлених завдань і сучасними за рівнем. У шести підрозділах детально описано методику відбору тварин та їх розподіл на групи, описанні експериментальні моделі хвороб - алергічного альвеоліту і пародонтиту, одержання гомогенатів легень у тварин, імунологічні, імуноферментні, біохімічні та статистичні методи дослідження. Розділ достатньо інформативний, повною мірою відповідає подальшим дослідженням дисертанта.

***Розділ 3** «Патофізіологічні особливості порушень показників системи оксиду азоту в легенях при експериментальному пародонтиті та алергічному альвеоліті та корекція їх L-аргініном»* складається з чотирьох підрозділів у яких представлені результати власних досліджень автора, розділ містить 10 таблиць і 4 рисунки.

У даному розділі автором встановлено порушення параметрів системи оксиду азоту в динаміці розвитку експериментального пародонтиту та особливості змін показників системи оксиду азоту в легенях в динаміці формування експериментального алергічного альвеоліту (4-у, 7-у, 14-у і 24-у доби). Вивчено особливості порушень системи оксиду азоту у легенях в процесі формування експериментального пародонтиту асоційованого з експериментальним алергічним альвеолітом та досліджено вплив препарату L-аргініну на змінені маркери системи оксиду азоту в легенях за умов розвитку експериментального пародонтиту і експериментального алергічного альвеоліту.

На основі отриманих результатів дослідження дисертантка завершила розділ чотирма висновками. Отримані автором позитивні результати впливу L-аргініну дають основу стверджувати, що зазначений лікарський середник

зумовлював коригуючу дію на змінені маркери оксиду азоту і надалі є доцільним для його вивчення у клініці при алергічному альвеоліті і пародонтиті стоматологами, пуль монологами та алергологами.

Загалом, інформація у даному розділі викладена послідовно і аргументовано. Висновки повною мірою відображають зміст розділу.

Розділі 4. **«Роль змінених показників прооксидантної і антиоксидантної систем в легенях в механізмах розвитку експериментального пародонтиту та алергічного альвеоліту та корекція їх *L*-аргініном»** включає чотири підрозділи, містить 20 таблиць і 4 рисунки. В розділі представлені результати дослідження змін стану прооксидантної і антиоксидантної систем в легенях за умов формування експериментального алергічного альвеоліту на 4-у, 7-у, 14-у і 24-у доби та стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в легенях за умов розвитку експериментального пародонтиту. Автором встановлено суттєві зміни процесів ліпопероксидації, які прогресивно зростали на тлі виснаження, як ферментативної так і неферментативної ланок антиоксидантного захисту з розвитком оксидантного стресу в умовах поєднання алергічного альвеоліту та експериментального пародонтиту. На основі оцінки результатів дослідження автор зробила висновок про необхідність проведення фармакологічної корекції порушення метаболічних процесів за допомогою препарату L-аргінін.

У четвертому підрозділі даного розділу представлено результати впливу L-аргініну на стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в легенях тварин при експериментальному алергічному альвеоліті та експериментальному пародонтиті. Застосування L-аргініну призводить до зниження рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду) та підвищення активності антиоксидантної системи (супероксиддисмутази, каталази і церулоплазміну) в легенях групи тварин на 24-у добу експерименту у порівняні з показниками до лікування.

Розділ добре статистично опрацьований, інформативний, висновки повною мірою відображають зміст розділу. Результати дослідження даного розділу дисертації висвітлено в трьох наукових працях.

<u>Розділ 5.</u> «Стан цитокінового статусу за умов формування експериментального алергічного альвеоліту і експериментального пародонтиту та корекція їх порушень L-аргініном» містить чотири підрозіли, ілюстрований 10-ма таблицями та 4-ма рисунками.

У розділі описані результати досліджень прозапальних і протизапальних цитокінів у крові в динаміці розвитку експериментального алергічного альвеоліту. Представлено динаміку змін показників цитокінів у сироватці крові морських свинок в різні періоди розвитку експериментального пародонтиту (4-у, 7-у, 14-у і 24-у доби).

У третьому підрозділі п'ятого розділу встановлено, що експериментальний алергічний альвеоліт асоційований з експериментальним пародонтитом супроводжується порушенням цитокіногенезу, що проявляється зростанням рівня прозапальних цитокінів на тлі зниження протизапального цитокіну. Використання L-аргініну з лікувальною метою спричиняв цитокінокоригувальний ефект на порушені маркери цитокінового профілю за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту поєднаного з експериментальним пародонтитом на 24-у добу експерименту.

Розділ написано змістовно та логічно, добре проілюстрований рисунками та таблицями, чотири висновки повністю відображають зміст розділу.

<u>Розділ 6</u>. «Особливості змін імунної системи за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту і пародонтиту та корекція їх L-аргініном» складається із чотирьох підрозділів, ілюстрований 12-ма таблицями та 4-ма рисунками. У даному розділі автор дослідила роль імунної системи у формуванні експериментального алергічного альвеоліту та стан імунного гомеостазу за умов розвитку експериментального пародонтиту. Також, дисертантка вивчила зміни показників імунної системи при поєднанні алергічного альвеоліту з пародонтитом на 4-у, 7-у, 14-у і 24-у доби експерименту до лікування та коригуючий вплив L-аргініну на порушені показники імунної системи при цих захворюваннях.

Автор встановила, що застосування L-аргініну тваринам з поєднаним експериментальним алергічним альвеолітом і експериментальним

пародонтитом спричиняє імунокоригувальний вплив на порушені маркери, як клітинної так і гуморальної ланок імунітету на 24-у добу експерименту.

У заключному сьомому ***розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»*** дисертанткою проведено аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження та підведено підсумки своєї роботи, де переконливо показано що поєднаний експериментальний алергічний альвеоліт з експериментальним пародонтитом супроводжується розвитком оксидантного стресу, порушенням показників системи оксиду азоту, дисбалансом прозапальних і протизапальних цитокінів, імунного гомеостазу в крові і легенях на усіх етапах їх формування з найбільшим ступенем вираження на 14-у і 24-у доби експерименту проти контрольної групи тварин.

Автором доведено імунокоригуючу дію препарату L-аргініну на порушені маркери, як гуморального так і клітинного імунітету за умов розвитку алергічного альвеоліту асоційованого з пародонтитом на 24-у добу експерименту.

Викладений у розділі матеріал засвідчує глибоке знання автором досліджуваної проблеми, ґрунтовне її вивчення, що підтверджується виявленням кореляційних зв'язків між всіма отриманими в експерименті показниками та переконливо і логічно обґрунтовує теоретично і підтверджує результатами досліджень ефективність запропонованого патогенетичного методу лікування пародонтиту поєднаного з алергічним альвеолітом із застосуванням препарату L-аргінін.

Висновки. Всебічний аналіз отриманих результатів дозволив дисертантці зробити шість висновків, які відповідають меті і поставленим завданням. У висновках викладено здобуті у дисертації найбільш важливі наукові та практичні результати, які висвітлюють успішне вирішення поставлених здобувачем наукових завдань.

Список використаних джерел оформлений згідно вимог, містить 190 джерел, з них 63 – іноземних авторів. Джерела сучасні, повною мірою відповідають тематиці дослідження.

За матеріалами дисертаційної роботи надруковано сім наукових праць. З них чотири статті у наукових фахових виданнях України, одна в іноземній практичній конференції.

Дисертація викладена літературною українською мовою, у тексті зустрічаються окремі орфографічні та стилістичні помилки, проте вони не суттєві й не зменшують цінність роботи.

Зауваження до дисертаційної роботи:

1. У розділах власних досліджень автор подає короткий аналіз літературних даних на початку кожного розділу, що вважаю недоцільним, оскільки огляд літературних джерел представлений в першому розділі .
2. У розділі *«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»* автор повторює мету та завдання, які вже представлені у вступі дисертаційної роботи, що вважаю непотрібним і невідповідним по суті і змісту сьомого розділу.

Загалом, зроблені зауваження та побажання жодною мірою не зменшують наукову і практичну цінність проведених досліджень, які є важливими для експериментальної та клінічної пародонтології, алергології та пульмонології.

У плані дискусії прошу відповісти на наступні запитання:

1. Чим зумовлений у Ваших дослідженнях вибір фіксованих діб для моделювання експерименту та забору тканин і крові для досліджень?
2. Чому застосування L-аргініну привернуло Вашу увагу і стало основою для лікування експериментального алергічного альвеоліту і пародонтиту?

ВИСНОВОК

Зважаючи на актуальність, науково-практичну значимість та об'єм проведених досліджень дисертаційна робота Сольвар Зоряни Любомирівни «Механізми формування експериментального алергічного альвеоліту та пародонтиту та їх корекція L-аргініном» відповідає вимогам ПОРЯДКУ,

затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент
доцент кафедри
терапевтичної стоматології,
пародонтології та стоматології
ФПДО Львівського
національного медичного
університету імені Данила Галицького,
кандидат медичних наук Оксана НЕМЕШ

ВІДДІЛ КАДРІВ

Підпис _____

Засвідчую _____

Провідний фахівець
відділу кадів