

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри ортопедичної стоматології Дніпровського державного медичного університету Фастовець Олени Олександрівни на дисертаційну роботу Сольвар Зоряни Любомирівни «Механізми формування експериментального алергічного альвеоліту та пародонтиту та їх корекція L-аргініном», представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.102, створену згідно до наказу ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 914-з від 28.03.2024 року на підставі рішення Вченої ради ЛНМУ імені Данила Галицького № ВР-3 від 27.03.2024 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія»

Актуальність теми представленої дисертаційної роботи пов'язана зі значною поширеністю генералізованого пародонтиту в усьому світі, який за даними ВООЗ займає шосте місце серед всіх захворювань людини та зустрічається в 40 % дорослого населення.

У свою чергу, натепер доведено, що головним етіологічним чинником у виникненні генералізованого пародонтиту є порушення мікрофлори зубоязенного з'єднання, зокрема активація специфічних пародонтопатогенних мікроорганізмів. Разом з тим, відомо, що витривалість тканин пародонта до мікробної інвазії визначається системними факторами. Так, у пацієнтів із супутніми захворюваннями ризик виникнення пародонтиту, також як і вірогідність його агресивного перебігу, значно більший.

Зазначається, що коморбідна патологія впливає на стан тканин пародонта через розлади метаболічного та імунного статусу, які призводять до зниження загальної резистентності організму. Коморбідність передбачає погіршення спільних патогенетичних механізмів, що призводить до ускладнення перебігу захворювань та зменшення ефективності їх лікування.

До коморбідної патології, яка здатна погіршити перебіг генералізованого пародонтиту, слід віднести і екзогенний алергічний альвеоліт, поширеність якого складає близько 42 випадків на 100 тисяч населення і постійно зростає останнім часом. Разом з тим особливості перебігу генералізованого пародонтиту на тлі даного захворювання вивчені недостатньо, хоча доцільність таких досліджень очевидна з урахуванням спільних ланок їх патогенезу, до яких належать порушення цитокінового статусу, розлади клітинної і гуморальної імунної

відповіді, зміни в системах оксиду азоту, перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи. Відповідно, найбільш показовим для вивчення патогенезу та обґрунтування методів лікування захворювань, зокрема коморбідних, є дослідження експериментальних моделей на тваринах.

Тому, дисертаційну роботу, мета якої з'ясувати роль порушень показників системи оксиду азоту, цитокінового статусу, імунної системи, процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту і пародонтиту задля вивчення коригуючого впливу на змінені показники препарату L-аргініну, слід визнати вельми актуальною та практично значимою з позицій сучасної стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом НДР 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 0120 U 105779). Дисертантка є безпосереднім виконавцем фрагмента даної роботи.

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

Надана дисертація є закінченою науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному методичному рівні та достатньому за обсягом матеріалі, що забезпечує репрезентативність отриманих результатів. Так, в рамках роботи експериментальні моделі алергічного альвеоліту та пародонтиту відтворені на 126 морських свинках.

Поставлені авторкою завдання відповідають меті роботи. Для їх вирішення нею застосовані сучасні, адекватні меті та завданням, методи дослідження, серед яких біохімічні (визначення в легенях показників малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, активності супероксиддисмутази, каталази, церулоплазміну, стабільних метаболітів оксиду азоту, сумарної активності NO синтази, L-аргініну); імунологічні (визначення вмісту Т- і В-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів в крові); імуноферментні (визначення про- і протизапальних цитокінів в крові), а також статистичні методи обробки отриманих результатів.

Наукова новизна роботи полягає у з'ясуванні патофізіологічних особливостей змін системи оксиду азоту, процесів ліпопероксидації та

антиоксидантного захисту, цитокинового профілю, гуморального та клітинного імунітету в крові і легенях; доведенні їх ролі та активної участі в механізмах розвитку експериментального алергічного альвеоліту, поєднаного з пародонтитом.

Здобувачкою вперше встановлено, що експериментальний алергічний альвеоліт, асоційований з пародонтитом, в динаміці експериментального моделювання призводить до порушень балансу в системі оксиду азоту на тлі зниження рівня L-аргініну в гомогенаті легеневої тканини.

В роботі вперше виявлено, що на усіх стадіях експериментальної моделі алергічного альвеоліту, поєднаного з пародонтитом, відбувається поетапне посилення процесів ліпопероксидації та розвиток оксидантного стресу.

Дисертанткою вперше показано, що експериментальні алергічний альвеоліт та пародонтит супроводжуються помітним дисбалансом цитокинів.

Уперше визначено, що впродовж усіх етапів розвитку експериментального алергічного альвеоліту і пародонтиту спостерігається порушення імунної системи, яке характеризується депресією клітинної імунної відповіді та активацією гуморального імунітету.

Нарешті, в дисертації вперше доведена антиоксидантна, імунно- та цитокин-коригуюча дія L-аргініну при поєднанні алергічного альвеоліту та пародонтиту в умовах експерименту.

Практичне значення отриманих результатів. Доведена терапевтична ефективність L-аргініну перспективна для подальшого клінічного дослідження при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит, що перебігає на тлі екзогенного алергічного альвеоліту.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження

Результати дисертаційного дослідження мають теоретичне та практичне значення, тому можуть бути використанні як в навчально-педагогічному процесі, так і для подальших клінічних випробовувань.

Натепер результати роботи 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.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати і наукові положення повністю відображені в статтях у наукових журналах, а також у виступах та тезах науково-практичних конференцій.

За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, зокрема 4 – у виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – в іноземному виданні, 2 публікації в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках; складається з вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалів та методів, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел (всього 190 найменувань, з них 63 – іноземні), додатків. Робота ілюстрована 52 таблицями та 16 рисунками.

В *анотації* українською та англійською мовами представлені найбільш вагомі результати дослідження із зазначенням їх наукової новизни та практичного значення, а також наведений список публікацій за темою дисертаційної роботи.

Єдине зауваження до *анотацій*, не слід в них робити посилання на список джерел, приведений в дисертації.

У *вступі* на 11 сторінках доведена актуальність теми дисертації, визначені мета і завдання дослідження, висвітлені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, показано впровадження їх у навчально-педагогічний процес у закладах вищої освіти, приведений особистий внесок здобувача, зазначена апробація результатів дисертації і відображення їх у наукових публікаціях.

Таким чином, представлені у вступі дані дозволяють в повній мірі скласти уявлення про виконану дисертаційну роботу.

Розділ 1 містить огляд літератури, присвячений сучасним уявленням про патогенез, діагностику та лікування екзогенного алергічного альвеоліту, про етіологію і патогенез пародонтиту, а також містить характеристику лікарського середника L-аргініну.

Розділ складається з 3 підрозділів, викладений на 22 сторінках. У підрозділі 1.1 наведені дані про патогенез, діагностику та лікування екзогенного алергічного альвеоліту. Відповідно в підрозділі 1.2 представлено обговорення даних сучасних

літературних джерел щодо етіології та патогенезу пародонтиту. Підрозділ 1.3 присвячений фармакологічним властивостям лікарського середника L- аргініну.

Зміст розділу повністю розкриває заявлену тему дослідження, він написаний із застосуванням сучасних літературних джерел. Розділ містить підсумок, в якому на підставі проведеного огляду літератури визначена актуальність обраного наукового напрямку.

Зауваження до розділу 1: деякі джерела в списку літератури застаріли.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» викладений на 12 сторінках і включає 6 підрозділів. В розділі надана інформація про дизайн дослідження, описаний порядок формування дослідних груп, а також описані застосовані методи дослідження.

Так, в підрозділі 2.1 наведений порядок відбору тварин та розподіл їх на п'ять груп дослідження. У підрозділі також наголошується про дотримання принципів біоетики під час проведення експерименту.

У підрозділі 2.2 описана методика моделювання експериментального алергічного альвеоліту, а у підрозділі 2.3 – методика відтворення експериментального пародонтиту. В підрозділах надані необхідні посилання на першоджерела.

У підрозділі 2.4 наведений метод одержання гомогенатів легень у тварин з відповідним посиланням на авторів методу в списку літератури. Підрозділ 2.5 містить описання застосованих в роботі імунологічних, імуноферментних та біохімічних методів дослідження. Так, в підрозділі 2.5.1 надані методики вивчення вмісту T-, B-лімфоцитів, а також імунних комплексів у крові.

В свою чергу, у підрозділі 2.5.2 описано біохімічні методи дослідження. Здобувачем проведено такі біохімічні дослідження, як визначення рівнів дієнових кон'югатів; вивчення активності супероксиддисмутази та каталази; визначення вмісту церулоплазміну; дослідження вільного аргініну; встановлення сумарних продуктів оксиду азоту (нітрит і нітрат іонів) у біологічних рідинах; дослідження сумарної активності синтази оксиду азоту.

Сприйняття великого обсягу інформації полегшує ділення підрозділів на пункти. Пункти містять відокремлене описання методик, використаних у дослідженні.

В усіх зазначених підрозділах імпонує детальне описання методик, що дозволяє краще розуміння отриманих даних та обґрунтування можливості порівняння з результатами попередників.

Заключний підрозділ 2.6 містить описання порядку статистичного опрацювання отриманих результатів.

Представлений у розділі матеріал дозволяє повне уявлення про хід дослідження, склад дослідних груп та використані методи.

Зауважень до розділу 2 не виникло.

У розділі 3, який викладений на 14 сторінках, описуються патофізіологічні особливості порушень показників системи оксиду азоту в легенях при експериментальному пародонтиті й алергічному альвеоліті та корекція їх L-аргініном.

На основі отриманих результатів авторка довела, що застосування L-аргініну в морських свинок із експериментальним пародонтитом та алергічним альвеолітом призводить до помітного зниження рівня стабільних метаболітів оксиду і сумарної активності синтаз оксиду азоту та суттєвого зростання вмісту L-аргініну в легенях, що вказує на коригувальний вплив даної речовини на метаболізм показників системи оксиду азоту.

Розділ добре ілюстрований, містить 10 таблиць та 4 рисунки, має проміжні висновки, що полегшують сприйняття роботи.

Зауваження до розділу 3 не виникло.

У розділі 4 на 19 сторінках описана роль змінених показників прооксидантної і антиоксидантної систем у легенях у механізмах розвитку експериментального пародонтиту та алергічного альвеоліту, а також можливість їх корекції L-аргініном.

Зокрема, підрозділ 4.1 присвячений особливостям змін стану прооксидантної і антиоксидантної систем у легенях за умов формування експериментального алергічного альвеоліту в різний термін експерименту.

У підрозділі 4.2 описаний стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в легенях за умов розвитку експериментального пародонтиту.

Порушення процесів ліпопероксидації і антиоксидантної системи в легенях при експериментальному алергічному альвеоліті, асоційованому з пародонтитом, надані в підрозділі 4.3.

Нарешті, в підрозділі 4.4 описаний вплив L-аргініну на рівень дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та активність ферментів у легенях тварин при експериментальних алергічному альвеоліті та пародонтиті.

Великий обсяг проведених досліджень, результати яких наведені в розділі 4, дозволили здобувачці показати, що застосування L-аргініну при експериментальних пародонтиті та алергічному альвеоліті призводить до зниження рівня продуктів прооксидантної системи та підвищення активності антиоксидантної системи.

Матеріали розділу систематизовані в 20 таблицях та ілюстровані 4 рисунками.

Зауваження до розділу 4: завелика кількість таблиць, деякі з них можна було б поєднати.

Розділ 5 «Стан цитокінового статусу за умов формування експериментального алергічного альвеоліту і експериментального пародонтиту та корекція їх порушень L-аргініном» викладений на 12 сторінках, містить 4 рисунки та 10 таблиць.

Розділ містить 4 підрозділи, в яких описані результати досліджень показників цитокінового статусу в крові тварин при експериментальних альвеолярному альвеоліті та пародонтиті, окремо та в їх поєднанні до та після лікування L-аргініном.

На підставі досліджень, результати яких представлені в даному розділі, авторкою доведено, що застосування L-аргініну призводить до нормалізації рівнів цитокінів, що проявлялося зниженням прозапальних (ФНП- α , ІЛ-6) та підвищенням рівня ІЛ-10 в крові на 24-у добу експерименту.

Зроблені проміжні висновки до розділу повністю відповідають приведеним цифровим даним.

Зауважень до розділу 5 не виникло.

Розділ 6 «Особливості змін імунної системи за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту і пародонтиту та їх корекція L-аргініном» викладений на 14 сторінках, містить 4 рисунки та 12 таблиць.

Розділ складається з 4 підрозділів, в яких висвітлюються питання щодо особливостей порушень імунного гомеостазу при експериментальних альвеоліті та пародонтиті, а також їх поєднанні, до та після корекції L-аргініном.

На основі одержаних нами результатів імунологічного дослідження було зроблено висновки, що експериментальні алергічний альвеоліт та пародонтит спричиняють достовірні зміни показників імунної системи в крові на усіх етапах їх маніфестації. При цьому асоційовані ураження зумовлюють більші зміни

показників імунної системи. В свою чергу, використання L-аргініну в тварин з поєднаною патологією забезпечує імунокоригувальний вплив на порушені маркери як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету.

Зауваження до розділу 6: всі таблиці в розділі містять одну колонку цифрового матеріалу, тому бажано б було їх поєднати. Наприклад, в одній таблиці навести цифрові дані про вміст Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів та цитокінових комплексів. Або поєднати таблиці за принципом порівняння одного показника для різних експериментальних моделей. Це дозволить спростити порівняння динаміки показників, що вивчалися.

У *розділі 7* «Аналіз та обговорення результатів», який викладений на 21 сторінках, авторка аналізує фактичний матеріал. Імпонує те, що вона порівнює дані, отримані при проведенні власної дисертаційної роботи, з результатами попередніх досліджень. На нашу думку, це свідчить про цілісне опрацювання дисертанткою поставленого науково-практичного завдання.

Матеріали розділу доводять, що одержані результати дозволяють розширити і поглибити знання про патогенез, удосконалити діагностику та лікування коморбідних екзогенного алергічного альвеоліту та генералізованого пародонтиту.

Зауваження до розділу 7: розділу бракує узагальнень у вигляді ілюстративного матеріалу, наприклад, схеми патогенезу коморбідної патології.

Висновки відповідають поставленим завданням та спрямовані на виконання мети даної роботи.

Практичні рекомендації мають прикладне значення.

Проте, з урахуванням експериментального характеру роботи, доцільним було б наведення рекомендацій щодо створення експериментальних моделей пародонтиту та алергічного альвеоліту у тварин.

Слід зазначити, що висновки дослідження та практичні рекомендації повністю ґрунтуються на отриманих в роботі результатах.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

При перевірці уповноваженим органом рукопис дисертації отримав позитивну оцінку щодо відсутності академічного плагіату. При опрацюванні роботи було засвідчено оригінальність даних, наведених здобувачем.

При вивченні дисертації ознак академічного плагіату, фальсифікації та інших порушень академічної доброчесності не виявлено. Усі ідеї та положення, викладені авторкою, належать їй.

Відповідність дисертації спеціальності та профілю спеціалізованої ради

Представлена на рецензування робота відповідає галузі знань 22 Охорона здоров'я, спеціальності 221 Стоматологія, а отже профілю спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.102, створеної в ЛНМУ імені Данила Галицького з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Суттєвих зауважень до оформлення та змісту дисертації немає.

Дисертація написана грамотною літературною мовою, матеріал викладений послідовно та логічно, робота достатньо ілюстрована.

В цілому надане до офіційного захисту дисертаційне дослідження виконане та оформлене на достатньому науково-методичному рівні і заслуговує на позитивну оцінку.

Під час опрацювання представленої на рецензування роботи до дисертанта виникли наступні запитання:

1. Чому для створення експериментальної моделі алергічного альвеоліту та пародонтиту обрано саме морських свинок? А не, наприклад, найбільш традиційних для створення експериментальних моделей пародонтиту щурів?
2. В роботі вивчено цікаве коморбідне поєднання екзогенного алергічного альвеоліту та генералізованого пародонтиту. Чи вивчалось таке поєднання в роботах попередників? Наприклад, в клінічних дослідженнях?
3. За результатами Ваших спостережень, які особливості перебігу пародонтиту на тлі екзогенного алергічного альвеоліту?

Висновок

Кваліфікаційна наукова праця Сольвар Зоряни Любомирівни «Механізми формування експериментального алергічного альвеоліту та пародонтиту та їх корекція L-аргініном», представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю «Стоматологія», є самостійною завершеною науковою працею, в якій наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у встановленні патофізіологічних особливостей змін показників системи оксиду азоту, процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту, маркерів цитокінового статусу, імунної системи в крові і легенях у патогенезі розвитку експериментального алергічного альвеоліту, асоційованого з експериментальним пародонтитом, а також експериментальному обґрунтуванню доцільності їх корекції за допомогою L-аргініну.

За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичному значенню робота Сольвар Зоряни Любомирівни «Механізми формування експериментального алергічного альвеоліту та пародонтиту та їх корекція L-аргініном», яка виконана під науковим керівництвом професора, доктора медичних наук, Заслуженого працівника освіти України Регеди Михайла Степановича, відповідає всім вимогам до оформлення дисертацій, затверджених п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 р. та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

Сольвар Зоряна Любомирівна має потрібний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 221- Стоматологія.

**Офіційний опонент,
завідувачка кафедри
ортопедичної стоматології
Дніпровського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор**

Олена ФАСТОВЕЦЬ

