

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента Непоради Каріне Степанівни
доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри біологічної
та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету
на дисертацію, що подається на здобуття
наукового ступеня доктора філософії 222-Медицина

Назаренко Світлани Миколаївни

«Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах
ушкодження тканин пародонта після експериментальної
черепно-мозкової травми»

Актуальність теми.

Механізми розвитку пародонтального синдрому у тварин за умов моделювання черепно-мозкової травми (ЧМТ) залишаються нез'ясованими, зокрема, участь редоксчутливих транскрипційних чинників у патологічних змінах тканин пародонта та пов'язаної з нею синдромом системної запальної відповіді. Суперечливими залишаються також погляди науковців щодо патогенної або протективної ролі загальної NO-синтаз, зокрема, її ізоформ за умов ЧМТ та розвитку ушкоджень тканин пародонта. Назаренко С.М. доведено, що моделювання черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості на відміну від «хибного» травмування тварин викликає на 7 добу посттравматичного періоду системні прозапальні, прооксидантні зміни та розвиток окисно-нітрозативного стресу, що спричиняє деструкцію позаклітинного матриксу пародонта з оголенням коренів молярів. З'ясування патогенезу розвитку пародонтального синдрому у тварин за умов ЧМТ дозволить розширити існуючі засоби попередження стоматологічних ускладнень, патогенетично пов'язаних з ушкодженням ЦНС, зокрема, використання біофлаваноїдів, що належать до групи катехінів та флавонолів. Одержані результати зможуть бути використані як фундаментальна основа для розробки патогенетично обґрунтованих методів профілактики та корекції патологічних змін у тканинах пародонта за умов ЧМТ.

Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами.

Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Роль

транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Дисертант є виконавцем фрагменту даної науково-дослідної теми.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше доведено, що введення піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, а також рослинних біофлавоноїдів групи катехінів та флавонолів після моделювання ЧМТ значно зменшує на 7 добу посттравматичного періоду показники синдрому системної запальної відповіді в крові щурів та запобігає розвитку оксидативно-нітрозативного стресу в м'яких тканинах пародонта. Вперше виявлено, що застосування модуляторів NF-κB і Nrf2 за умов ЧМТ обмежує резорбцію кісткової тканини щелеп та катаболізм біополімерів сполучної тканини пародонта. Вперше виявлено, що застосування епігалокатехіну-3-галату за умов ЧМТ менш ефективно обмежує продукцію супероксидного радикалу мітохондріальним ЕТЛ та індукібельної NO-синтази у м'яких тканинах пародонта, у порівнянні з використанням піролідиндитіокарбамату амонію. При введенні біофлавоноїдів, що належать до групи катехінів активність каталази у м'яких тканинах пародонта вірогідно поступається цьому показнику у тварин з використанням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, а концентрація вторинних продуктів перекісного окиснення ліпідів у крові вірогідно перевищує ці показники у щурів, яким вводили біофлавоноїд, що належать до групи флавонолів – кверцетин. Обґрунтовано, що введення біофлавоноїдів, що належать до групи катехінів та до групи флавонолів за умов ЧМТ менш ефективно пригнічує катаболізм біополімерів сполучної тканини м'яких структур пародонта, ніж застосування специфічних модуляторів транскрипційних факторів.

Теоретичне та практичне значення роботи.

Назаренко С.М. розроблено нові підходи до прогнозування ризику пошкодження пародонта в ранньому посттравматичному періоді після експериментальної ЧМТ при дослідженні показників окисно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини пародонта.

Одержані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження модуляторів факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 як потенційних засобів попередження та патогенетичного лікування захворювань тканин пародонта за умов ЧМТ. Назаренко С.М. разом зі співавторами запропоновано «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» (патент України на корисну модель № 131230). Нововведення «Спосіб експериментальної терапії хронічного пародонтиту за умов системної запальної відповіді» та «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» внесено до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я» (вип. № 8, 2022 р., реєстр. №№ 120/8/22 та 155/8/22).

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (цикл «Загальна патофізіологія в клінічній медицині для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів»).

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

Досліди проведені 70 щурах-самцях лінії Вістар масою (225±20) г, які розподілені на 7 груп. Назаренко С.М. використала експериментальні (відтворення моделі експериментальної ЧМТ, оцінка дії модуляторів факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 на системні прозапальні та прооксидантні процеси та локальні показники пошкодження пародонта), біохімічні (оцінка за умов експерименту показників, що характеризують СЗВ в крові щурів (вміст церулоплазміну та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою), стан окисного метаболізму в м'яких

тканинах пародонта (продукцію супероксидного радикала, NO-синтазну активність, концентрацію пероксинітриту та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, активність супероксиддисмутазно-каталазної системи), а також процесів колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у м'яких і кістковій тканинах пародонта), морфологічні (дослідження показників, що характеризують оголення коренів 3-х молярів) та математико-статистичні методи дослідження.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 206 сторінках комп'ютерного набору, містить 3 таблиці та 70 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 301 джерело – 85 кирилицею та 216 латиницею, додатків.

Характеристика розділів роботи.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дослідження, вказаний зв'язок з науковою програмою. Назаренко С.М. чітко формулювала мету та завдання дослідження, визначила наукову новизну та практичне значення роботи. У вступі також наведена інформація про особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, кількість публікацій за темою дисертації. У цьому розділі відображена сутність, значущість, і стан наукової проблеми, обґрунтована необхідність проведення дослідження за темою роботи.

В огляді літератури Назаренко С.М. чітко описала наслідки негативної дії на організм людини та тварин ЧМТ та стан розробки методів профілактики та корекції порушень, які виникають внаслідок дії таких факторів. Проведений аналіз літератури дозволив здобувачки чітко сформулювати мету та завдання дослідження, визначити методи та шляхи вирішення наукового завдання.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» наданий опис експериментальних тварин та їх розподілу на групи. Також у розділі наведений детальний опис методів,

використаних у дослідженні: експериментальних, біохімічних, морфометричних та статистичних.

У власних розділах дослідження: розділ 3. Механізми розвитку оксидативно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми, розділ 4. Роль специфічних транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 у механізмах розвитку оксидативно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми, розділ 5. Вплив біофлавоноїдів показники оксидативного та нітрозативного стресу в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми Назаренко С.М. навела фактичний матеріал виконаного наукового дослідження і обґрунтувала отримані висновки. Зауваження до цих розділів відсутні.

Розділ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження містить стисле узагальнення отриманих у дисертаційному дослідженні результатів, а також їх порівняння з результатами досліджень інших авторів. Матеріали, наведені в даному розділі, зміст розділу і стиль викладення свідчать про достатню ерудицію здобувачки та вміння аналізувати результати власних наукових досліджень.

Висновки відповідають меті та завданням дослідження і свідчать про завершеність роботи.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Результати дослідження опубліковано в 18 друкованих працях, з яких 3 статті у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі, виданому в країні ЄС (Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”, 11 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 1 патент України на корисну модель і 2 нововведення, внесених до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Полтавському державному медичному університеті текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Назаренко Світлани Миколаївни «Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах ушкодження тканин пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми» не містить виявлених текстових та інших запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами. Виходячи із вищевикладеного, дисертант у своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження.

1. Із загальної кількості 301 використаних літературних джерел 103 (34%) до 2010.
2. Відсутні контрольні групи тварин на введення препаратів.
3. За фізіологічних умов (у інтактних щурів) значення коефіцієнту оголення коренів молярів становило 25.8 ± 0.9 . Велике питання щодо адекватності контролю інтактних щурів у яких резорбція альвеолярного відростка щелеп сягає чверті, тобто спостерігається розвиток спонтанного пародонтального синдрому.
4. Рис. 6.1. Концептуальна схема розвитку окисно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини пародонта, пов'язаних з участю NF- κ B і Nrf2-залежних сигнальних систем, у ранньому посттравматичному періоді після ЧМТ потребує пояснення скорочень та позначень впливів.

Виявлені недоліки не зменшують актуальності, наукової новизни, теоретичної і практичної цінності роботи. Вони є не принциповими.

При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Пояснить патогенез резорбції альвеолярного відростка щелеп тварин за умов ЧМТ.
2. Піролідиндитіокарбамат амонію більш ефективно інгібує продукцію супероксиданіонрадикалу ЕТЛ мітохондрій та індукібільну NO-синтазу у м'яких тканинах пародонта у порівнянні з цими показниками у тварин біофлавоноїдами групи катехінів. В чому полягає особливості механізму дії цих речовин на досліджувані біохімічні показники?
3. Введення біофлавоноїдів групи катехінів та флавонолів за умов ЧМТ менш ефективно запобігає підвищеному катаболізму колагенових і неколагенових протеїнів сполучної тканини пародонта у порівнянні з тваринами яким вводили піролідиндитіокарбамат амонію та диметилфумарат. Пояснить чому?

10. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Назаренко Світлани Миколаївни «Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах ушкодження тканин пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Костенка Віталія Олександровича, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані дані, які мають велике теоретичне та практичне значення для медицини та вирішують важливу наукову задачу – визначення ролі редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження тканин пародонта щурів за умов черепно-мозкової травми. На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота Назаренко Світлани Миколаївни за актуальністю, об'ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає пп. 10, 11

“Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року № 167 щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» і може бути подана до офіційного захисту.

Рецензент

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри біологічної
та біоорганічної хімії

Полтавського державного медичного університету

К.С. Непорада

Підпис засвідчую,
вчений секретар

Полтавського державного медичного університету



В.Л. Філатова