

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Нагорняка Івана Васильовича
«NO-залежні механізми ушкодження слинних залоз щурів при дії на
органи ротової порожнини метилового ефіру метакрилової кислоти»,
поданої до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю **14.03.04 – патологічна фізіологія**

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

У сучасній медичній стоматологічній практиці має широке застосування метиловий ефір метакрилової кислоти як мономер для виготовлення знімних конструкцій зубних протезів та іншого, доволі значного асортименту продукції на його основі. Однак, до цього часу не існує відомостей про ефекти й механізми біологічної дії цієї сполуки на органи ротової порожнини теплокровних. Отже, тема дисертаційної роботи й зміст отриманих результатів є актуальними у зв'язку з необхідністю вивчення впливу й оцінки біологічної активності метилового ефіру метакрилової кислоти на організм щурів.

Дослідження в цьому напрямку були присвячені вивченню параметрів гострої токсичності, кумулятивності, шкіряно-подразнювальної, шкіряно-резорбтивної, сенсibiliзуючої та алергійної дії та полягали в обґрунтуванні тимчасових гігієнічних нормативів та з'ясуванню ролі компонентів системи оксиду азоту (NO) у механізмах вільнорадикального та гіпоксичного некробіозу у тканинах слинних залоз за умов тривалого механічного ушкодження проток слинних залоз. Проте, вони не мали комплексного підходу щодо обґрунтування механізмів ушкодження слинних залоз як органів ротової порожнини теплокровних, так і саморегулюючої системи. Зокрема, не було виявлено здатність метилового ефіру метакрилової кислоти викликати подразнення рецепторів слизової оболонки ротової порожнини і рефлекторну зміну активності слинних залоз із подальшим їх виснаженням та розвитком атрофічних процесів. Не з'ясовано параметри вільнорадикальних процесів і функцій слинних залоз білих щурів за умови дії метилового ефіру

метакрилової кислоти, не з'ясовано вплив інгібіторів NO-синтаз та їх субстрату на вільнорадикальні процеси і функцію слинних залоз щурів при цьому. Не з'ясовано роль аргінази, яку конститутивно представлено в ендотеліальних клітинах у механізмах порушень вільнорадикальних процесів і функцій слинних залоз щурів за умови дії метилметакрилату. Не показано роль пероксинітриту у патогенезі порушень окиснювальних процесів і функції слинних залоз за умов дії метилметакрилату, не вивчена ефективність поєданого застосування L- аргініну та NF-κB для корекції вільнорадикальних процесів і функцій слинних залоз щурів, стану неспецифічних адаптаційних реакцій організму, що дозволяє обґрунтувати загальну концепцію розвитку патофізіологічних механізмів дії метилметакрилату.

Автором дисертаційної роботи сформульовано мету дослідження, чітко обрано тему, правильно її зрозуміло і оцінено з точки зору своєчасності і соціальної значущості, що характеризує наукову зрілість і професійну підготовку. Сутність проблемної ситуації висвітлено чітко і лаконічно.

В огляді літератури окреслено стан розроблення обраної теми. Названі й критично оцінені публікації, що стосуються теми дисертації. Автором показано вміння систематизувати джерела, критично їх розглядати, виділяти суттєве, оцінювати зроблене попередниками, сформулювати сучасний стан і шляхи вирішення проблеми.

В розділі 2 – Матеріали та методи дослідження – вказано методологію проведеного дослідження.

Зміст розділів основної частини дисертації точно відповідає темі та повністю її розкриває. Дисертант стисло, логічно й аргументовано викладає матеріал згідно з вимогами до оформлення наукових праць, що подаються до друку. Автором чітко сформульовані завдання і обґрунтовані методики експерименту. Кожен з 8 розділів дисертації закінчується відповідним висновком.

Роботу ілюстровано 33 таблицями та 4 рисунками. Список використаної літератури складає 285 джерел, зокрема, 159 – латиницею (обсягом 35 сторінок).

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційну роботу присвячено з'ясуванню патофізіологічних механізмів дії метилового ефіру метакрилової кислоти на органи ротової порожнини експериментальних тварин, а саме на підставі вивчення NO-залежних механізмів ушкодження слинних залоз щурів. Тема дисертаційної роботи пов'язана з основними напрямками досліджень та є самостійним фрагментом планової науково-дослідної роботи і наукової проблеми Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України. Робота виконувалась в межах планової науково-дослідної роботи: «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (номер державної реєстрації 0108U010079) та «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (номер державної реєстрації №0114U004941). Здобувач є співвиконавець зазначених тем.

Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданнях проблемної комісії МОЗ і НАМН України «Нормальна і патологічна фізіологія» від 24.10.2013 р. (протокол № 5) зі спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія та на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету (протокол № 7 від 6.03.2014).

2. Новизна дослідження та отриманих результатів.

Отримані в роботі наукові результати є новими. Новизна наукових положень і результатів, отриманих особисто здобувачем і поданих на захист полягає в наступному:

- вперше отримано дані щодо патофізіологічних механізмів порушень при дії метилового ефіру метакрилової кислоти на органи ротової порожнини щурів, адаптивних реакцій;
- встановлено, що у механізмі дії метилового ефіру метакрилової кислоти важливим порушенням структури і функцій ротової порожнини щурів є виснаження антиоксидантної системи, яке пов'язане з підвищенням активності орнітиндекарбоксилази та реципрокним пригніченням сумарної активності NO-синтаз у тканинах піднижньощелепних слинних залоз, збільшенням активності антиоксидантних ферментів та α -амілази, порушення білоксинтезуючої функції піднижньощелепних слинних залоз, що вказує на розвиток інтоксикації;
- доведено дизрегуляторну зміну NO-синтазного та аргіназного шляхів метаболізму L-аргініну, збільшення продукції супероксидного аніон-радикалу і розвитком некомпенсованого перекісного окислення ліпідів, що вказує на порушення адаптивних можливостей організму, зміну фізико-хімічних характеристики клітин мембран, реактивності нейроендокринної, імунної та інших систем організму;
- виявлено виразне розбалансування активності дихального ланцюга мітохондрій у тканинах слизової оболонки порожнини рота щурів, яке пов'язано з підвищенням утворення цитотоксичної концентрації оксиду азоту у конкурентному (NO - синтазному) шляху метаболізму L-аргініну;
- вперше обґрунтовано закономірності впливу ізоформ NO – синтази, аргінази, пероксинітриту та NF- κ B на вільнорадикальні процеси і білоксинтезуючу функцію піднижньощелепних слинних залоз білих щурів за умов тривалої дії метакрилової кислоти;
- встановлено, що найбільш значущими показниками виявлених механізмів ушкодження слинних залоз щурів при дії на органи ротової порожнини, які можуть бути використані для ранньої діагностики патогенної дії метилового ефіру метакрилової кислоти на організм, є: неконтрольована активація вільнорадикальних окислювальних процесів з наступним запуском

внутрішньоклітинних і мембранних механізмів стресу, що проявляється дизрегуляторними змінами NO-синтазного та аргіназного шляхів метаболізму L-аргініну, підвищеннями сумарної активності NOS і концентрації нітрит-іонів, тобто розвитком некомпенсованого перекісного окислення ліпідів, зниженням антиоксидантного потенціалу, порушенням структурно-функціонального стану мембран які змінюють гомеостаз посилюють молекулярно-мембранну патологію;

- показано ефективність поєданого застосування L-аргініну та активованого ядерного фактору – NF- κ B для корекції вільнорадикальних процесів і функції слинних залоз щурів, що у порівнянні з контролем покращує «сигнальні» показники порушення окислювального гомеостазу, зменшується розвиток оксидативного стресу, покращує білоксинтетичну функцію слинних залоз, яка полягає у підвищення активності α -амілази, підвищуються адаптивні показники ротової порожнини організму щурів. Показано можливість поєданого застосування L-аргініну та активованого ядерного фактору – NF- κ B, як антиоксидантів і замінників білкових субстратів в корекції виниклих порушень.

3. Теоретичне значення результатів дослідження автором за допомогою експериментальних досліджень.

З'ясовані патогенетичні особливості тривалого впливу метилового ефіру метакрилової кислоти на молекулярні механізми тканинного дихання і антиоксидантного захисту клітин ротової порожнини щурів. Отримані в роботі дані розширюють уявлення про патогенну дію метилового ефіру метакрилової кислоти, механізми інтоксикації і детоксикації взагалі, та закономірності впливу впливу ізоформ NO – синтази, аргінази, пероксинитрититу та NF- κ B на вільнорадикальні процеси і білоксинтезуючу функцію організму.

5. Практичне значення одержаних результатів.

Одержані результати можуть використовуватися як експериментальна база для розробки патогенетично обґрунтованих методів діагностики та

корекції механізмів ушкодження слинних залоз при дії на організм метилового ефіру метакрилової кислоти;

- результати можуть використовуватися як експериментальне обґрунтування інформативних високочутливих показників раннього виявлення патогенної дії метилового ефіру метакрилової кислоти;

- показано можливість використання антиоксидантів і замінників білкових субстратів в корекції порушень, що виникають при дії метилового ефіру метакрилової кислоти на порожнину рота щурів;

- отримані результати покладено в основу розробки оптимізації діагностичних та профілактичних заходів щодо захворювань, пов'язаних з негативним впливом хімічних чинників – мономерів для виготовлення змінних конструкцій зубних протезів – метилметакрилату на слинні залози в процесі травлення, формуванні місцевого імунітету в порожнині рота;

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

Наукові положення, наведені у роботі, є обґрунтованими. Дисертація базується на оптимальній кількості експериментального матеріалу (90 щурів популяції Вістар). Роботу виконано на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних експериментальних, біохімічних та статистичних методів дослідження. Методики дослідження, описані в роботі, можуть бути відтворені і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Статистичну обробку даних проведено в повному обсязі. Досліди на тваринах проводили згідно з вимогами гуманного ставлення. Дисертацію викладено на 158 сторінках комп'ютерного набору, містить 33 таблиці та 4 рисунки. Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів і методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 285 джерел – 126 кирилицею та 159 латиницею (обсягом 35 сторінок). Автором представлені положення, висновки та рекомендації, що

відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах

За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт, зокрема, 5 наукових статей у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі за кордоном (Республіка Біларусь), 6 робіт опубліковано у матеріалах конгресів і конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель. Ці роботи повною мірою висвітлюють результати досліджень, є актуальними, містять наукову новизну і мають практичне значення.

8. Зауваження і побажання до дисертації й автореферату щодо їхнього змісту й оформлення.

Дисертація здобувача Нагорняка І.В. «NO-залежні механізми ушкодження слинних залоз щурів при дії на органи ротової порожнини метилового ефіру метакрилової кислоти» загалом справляє позитивне враження, втім має окремі зауваження, які не впливають на якість наукового дослідження:

1. У дисертації на сторінці 7, та 87 вживається поняття «зачароване» коло, яке трактується як порочне коло. Слід прибрати лапки та змінити слово – зачароване на – порочне.
2. Протягом всього тексту дисертації спостерігається недотримання міжрядкових інтервалів.
3. У словосполученні Вільнорадикальні процеси, слово «вільнорадикальні» протягом тексту дисертації слід писати разом, а воно вживається і окремо, і разом.

Крім цих зауважень бажано знати думку автора щодо наступних питань:

1. Чи вивчали Ви наявність метилметакрилату в органах детоксикації щурів?
2. За експериментальними даними, який орган детоксикації був мішенню дії метилметакрилату?
3. Який механізм патогенетичної дії був провідним у реалізації

ушкодження слинних залоз щурів при дії на органи ротової порожнини метилового ефіру метакрилової кислоти?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Матеріали дисертаційної роботи рекомендується використовувати в медицині у стоматології для моніторингу стану здоров'я пацієнтів і усунення проявів дії хімічних токсикантів під час застосування базисних, еластичних пломбувальних та реставраційних полімерів при виготовленні штучних зубів і застосуванні пломбувальних матеріалів.

10. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Подана на розгляд дисертація є завершеною науковою роботою, виконаною у вигляді спеціально підготовленого рукопису та містить у достатній мірі нові наукові результати. Тема дисертації відповідає паспорту спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія (медичні науки) за такими пунктами напрямів досліджень: 2.2 (вивчення захисно-приспосувальних і компенсаторних реакцій організму) та 2.4 (моделювання патологічних станів, процесів і хвороб з метою вивчення загальних і спеціальних закономірностей порушень і відновлення діяльності органів і функціональних систем організму, а також експериментальної корекції цих порушень). Дисертація за змістом, структурою подання матеріалу та обсягом відповідає вимогам Міністерства освіти і науки України. Викладення матеріалу чітке і не дає підстав для неоднозначних тлумачень. Текстових запозичень без посилань на авторів не виявлено.

Дисертаційна робота Нагорняка Івана Васильовича «НО-залежні механізми ушкодження слинних залоз щурів при дії на органи ротової порожнини метилового ефіру метакрилової кислоти», яка виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, науковим керівником якої є доктор медичних наук, професор Костенко Віталій Олександрович, за обсягом виконаних досліджень, актуальністю дослідженої медико-біологічної проблеми, науково-методичним рівнем, новизною, науково-теоретичним та

практичним значенням відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., автор дисертації заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент -
завідувач кафедри клінічної патофізіології,
топографічної анатомії та оперативної хірургії
Харківської медичної академії
післядипломного освіти,
доктор медичних наук, доцент**

Підпис _____
Вчений сектор _____



Ю. БАГМУТ