

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Богданова Олексія Володимировича на тему: «Роль компонентів системи оксиду азоту у патогенезі ушкодження пародонта щурів за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія – до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Хімічні забруднення малої інтенсивності відрізняються повільною непомітною дією, частіше у формі хронічних інтоксикацій, які можуть набувати настільки масовий характер, що їх попередження стає важливою медико-біологічною та соціальною проблемою. За оцінками експертів, у аграрно-промислових регіонах України пріоритетне значення має комбінована дія на організм нітросполук і фторидів, що супроводжується випадками нітратно-нітритних інтоксикацій та ендемічного флюорозу.

У наш час велика увага приділяється вивченню ролі оксиду азоту (NO) як універсального трансмітера, який належить до нещодавно винайденної групи сигнальних молекул – газових месенджерів, що містить поряд з цією молекулою монооксид вуглецю та сульфід водню. Всі ці сполуки мають високу реакційну здатність та відіграють важливу роль у регуляції багатьох фізіологічних і патологічних реакцій. Рівень NO впливає на функціонально-метаболічний стан різних органів, у тому числі пародонта. На утворення NO впливає концентрація екзогенних нітратів та нітритів та NO-синтазна активність тканин, що визначається активністю певних транскрипційних чинників (перш за все, нуклеарним фактором каппа бі - NF-κB), а також конкуруючих метаболічних шляхів (наприклад, аргіназного).

Залишається недостатньо з'ясованими механізми розвитку метаболічних і функціональних змін пародонта ссавців за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію, що може неоднозначно впливати на систему оксиду азоту. Невизначеною є можливість істотного порушення механізму авторегуляції концентрації NO та утворення агресивних метаболітів кисню та азоту, що викликають розвиток окисно-нітрозативного стресу, який потребує науково обґрунтованої корекції. В зв'язку з цим дисертаційне дослідження Олексія Володимировича є актуальним і важливим як у науковому, так і в практичному аспектах.

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

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації 0108U010079) та «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941). Дисертант є співвиконавцем теми.

3. Загальні відомості про роботу.

Дисертація написана українською мовою на 185 сторінках комп'ютерного набору та складається з анотації, вступу, огляду літератури, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних першоджерел. Робота ілюстрована 34 таблицями та 4 рисунками. Список використаних першоджерел включає 312 посилань: 130 кирилицею та 182 латиницею.

Характеристика змісту роботи.

У вступі відображено актуальність теми, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено наукову новизну роботи та її практичне значення.

Огляд літератури, викладений на 25 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. В цьому розділі висвітлено дані про механізми ураження тканин пародонта, шляхи надходження та метаболізм нітратів і нітритів у організмі людини та тварин, джерела надходження та патогенна дія фторидів на органи ротової порожнини. Видно, що автор має достатні знання та спроможний кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел зі свого наукового напрямку. Виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Автор розкрив свою обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота. Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Другий розділ – матеріали і методи досліджень викладено повно. Результати наукових досліджень підлягали статистичній обробці за допомогою наведених автором стандартних методів. Суттєвих зауважень до цього розділу не виникає.

Розділ 3 присвячений дослідженню показників системи оксиду азоту та аргіназного шляху метаболізму L-аргініну в тканинах пародонта, змін вільнорадикальних процесів і дезорганізація сполучної тканини пародонта щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

Розділ 4 присвячений вивченню впливу інгібіторів (7-нітроіндазолу, аміногуанідину) та субстрату (L-аргініну) NO-синтаз на вільнорадикальні процеси і дезорганізацію сполучної тканини пародонта білих щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

У *розділі 5* наведено результати дослідження впливу скевенджерів пероксинітриту (L-селенометіоніну, сечової кислоти) на вільнорадикальні процеси і дезорганізацію сполучної тканини пародонта білих щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

Розділ 6 присвячений з'ясуванню дії інгібітора активації NF-κB (JSH-23) у механізмах порушень вільнорадикальних процесів і дезорганізації сполучної тканини пародонта білих щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професіональний аналіз та синтез даних, представлених в попередніх розділах роботи. Слід зазначити високий рівень обізнаності здобувача з результатами наукових досліджень інших учених із зазначених у дисертації наукових завдань та їх порівнянності з результатами власного наукового дослідження. Обговорення результатів дозволило автору підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертантом вперше виявлено, що поєднана дія нітрату та фториду натрію викликає дизрегуляторні порушення механізму авторегуляції рівня оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта, потенціє вироблення активних форм кисню (супероксидного аніон-радикала) певними електронно-транспортними ланцюгами, потенціє перекисне окиснення ліпідів, знижує активність антиоксидантних ферментів, призводить до дезорганізації сполучної тканини пародонта (посилує колагеноліз), наслідком чого є збільшення резорбції альвеолярних відростків щелеп.

Вперше виявлено, що активність індукцйбельної NO-синтази за умов поєднаної інтоксикації нітратом та фторидом натрію пригнічує ферменти аргіназного шляху метаболізму L-аргініну в тканинах пародонта та забезпечує гіперпродукцію активних форм кисню і азоту. Виявлено відмінності у впливі нейрональної та індукцйбельної ізоформ NO-синтази на біополімери сполучної тканини пародонта за умов поєднаної інтоксикації нітратом та фторидом натрію.

Доведена здатність L-аргініну та скевенджерів пероксинітриту обмежувати показники окисно-нітрозативного стресу та дезорганізації сполучної тканини у пародонті за умов поєднаної дії нітрату та фториду натрію.

Вперше виявлено, що введення щурам інгібітора ядерної транслокації NF-κB JSH-23 при моделюванні поєднаної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію зменшує в м'яких тканинах пародонта продукцію активних форм кисню та азоту, збільшує активність орнітиндекарбоксилази, обмежує активність перекисного окиснення ліпідів, а також зменшує дезорганізацію сполучної тканини пародонта.

5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи розширюють наукові уявлення про роль компонентів системи оксиду азоту (різних ізоформ NO-синтази, її субстрату, пероксинітриту) та транскрипційного фактора κB у патогенезі функціонально-метаболических порушень пародонта щурів за умов поєднаної інтоксикації нітратом та фторидом натрію.

Одержані результати є важливими для розробки патогенетично обґрунтованих методів попередження та корекції пошкодження тканин

пародонта за умов поєднаної дії надмірних концентрацій нітрату та фториду натрію засобами, що впливають на активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази, L-аргініном, скевенджерами пероксинітриту (L-селенометіоніном) та інгібітором активації NF-κB.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі патофізіології Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», кафедрі патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедрах патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету та Національного фармацевтичного університету.

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

Дисертаційна робота Богданова Олексія Володимировича виконана з використанням сучасних методів досліджень (експериментальних, біохімічних, морфо метричних, математико-статистичних) на 100 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-230 г. У дисертаційній роботі використані сучасні методи дослідження та статистичної обробки інформації. Обсяг наукового матеріалу достатній для обґрунтування положень та висновків, винесених на захист. Усі висновки, зроблені дисертантом в результаті проведених експериментальних досліджень, закономірні і логічні. Достовірність положень, висновків і рекомендацій сумнівів не викликають.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 5 статей у фахових виданнях України, що входять до переліку МОН України, 1 стаття у фаховому журналі за кордоном (Польща, реферується *Scopus*), 10 робіт опубліковано у матеріалах конгресів і конференцій. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертації апробовано на конгресах і конференціях різних рівнів. Автореферат дисертації за змістом та формою відповідає вимогам МОН України і містить усі основні положення дисертації. Список публікацій містить відомості про конкретний особистий внесок здобувача в наукові праці, опубліковані разом зі співавторами.

8. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

Зауваження:

1. Автор використовує термін «м'які тканини пародонта», проте сучасна гістологічна номенклатура не містить такої назви.

2. Відомо, що в популяції білих щурів нерідко виникають випадки захворювання на спонтанний пародонтит. Проте автор у розділі «Матеріали та методи» не наводить конкретні заходи, що запобігають попаданню таких тварин у експериментальні групи.

3. У роботі відсутня концептуальна схема участі NO, пероксинітриту та транскрипційних факторів у патогенезі метаболічних і функціональних розладів

пародонта за умов поєднаної інтоксикації нітратом та фторидом натрію, яку доцільно було би навести як графічний підсумок наукових досягнень дисертанта.

4. Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

Але відзначені недоліки не мають принципового значення і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. У зв'язку з першим зауваженням хотілося би все ж таки розібратися: які конкретно структури Ви досліджували як «м'які тканини пародонта»?

2. Який механізм, на Вашу думку, викликає зменшення активності аргінази за умов поєднаного введення нітрату та фториду натрію?

3. З чим Ви пов'язуєте підвищення активності аргінази та орнітиндекарбоксилази у тканинах пародонта при введенні аміногуанідину за умов поєднаного введення нітрату та фториду натрію?

4. Які ланки патогенезу поєднаної інтоксикації, на Вашу думку, є мішенями для дії L-селенометіоніну та JSH-23?

Зауваження не змінюють загальної позитивної характеристики роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

9. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Богданова Олексія Володимировича на тему: «Роль компонентів системи оксиду азоту у патогенезі ушкодження пародонта щурів за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію» виконана за фахом 14.03.04 – патологічна фізіологія (медичні науки) згідно з паспортом спеціальності, затвердженим постановою президії ВАК України від 11.09.2002 р. № 14-09/8 за п. 2.4 напрямків досліджень: 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 терапії цих порушень.

Дисертаційна робота Богданова Олексія Володимировича на тему: «Роль компонентів системи оксиду азоту у патогенезі ушкодження пародонта щурів за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію» є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною працею, яка містить наукові положення та науково обґрунтовані результати проведених безпосередньо автором досліджень у медичній галузі науки, зокрема, в патофізіології, що розв'язують важливе наукове завдання, а саме з'ясовують закономірності участі різних компонентів системи оксиду азоту (ізоформ NO-синтази, її субстрату, пероксинітриту) та транскрипційного фактора κВ у механізмах пошкодження пародонта щурів за умов поєднаної токсичної дії нітрату та фториду натрію.

Таким чином, дисертація Богданова Олексія Володимировича на тему: «Роль компонентів системи оксиду азоту у патогенезі ушкодження пародонта щурів за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію» повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів» відносно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук (Постанова Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р.

№567), а її автор цілком заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент,
заслужений діяч науки і техніки України,
заслужений професор НФаУ,
професор кафедри патологічної фізіології
Національного фармацевтичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор,

А.І. Березнякова

Підпис *А.І. Березнякова*
засвідчую: Заступник ректора
з питань кадрової роботи
Від З.Ф. Податрелова

