

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Єлінської Аліни Миколаївни** на тему: **«Роль редоксчутливих факторів транскрипції у розвитку дизрегуляторної патології пародонта та шляхи її експериментальної терапії»**, подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія до спеціалізованої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті

**1. Актуальність вибраної теми дисертації.** Актуальність роботи зумовлена значною поширеністю патології пародонта, особливо серед осіб працездатного віку, зв'язком порушень пародонта з цілою низкою системних захворювань: серцево-судинних, цукровим діабетом, ожирінням, метаболічним синдромом. Сучасні дані свідчать, що розвиток тяжких запальних розладів пародонта пов'язаний не тільки з безпосереднім пошкодженням тканин пародонта патогенним агентом, але й з дизрегуляторним впливом з боку інших змінених інтегративних систем. Недостатньо з'ясованою залишається роль редоксчутливих транскрипційних факторів (NF-κB, AP-1, STAT-3, Nrf2) у механізмах патологічного системогенезу, що забезпечують перехід гострого запалення тканин пародонта у хронічний процес. З'ясування ролі редоксчутливих елементів у розвитку дизрегуляторної патології дозволить оцінити їх значення у резистентності тканин пародонта до ендогенних і фармакологічних регулювальних впливів та надасть можливість сформулювати напрямки патогенетичної терапії дизрегуляторних захворювань, спрямованих на ліквідацію базисних патогенетичних процесів, які індукують виникнення подальших патогенетичних механізмів. Це доводить актуальність і перспективність дисертаційного дослідження.

**2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів.**

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи

Української медичної стоматологічної академії МОЗ України «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (державний реєстраційний номер 0114U004941). Авторка дисертаційної роботи є відповідальним виконавцем теми.

Дисертанткою обрані експериментальні, біохімічні, імуноферментні, остеометричні та патоморфологічні методи дослідження, які виконані на достатньому методичному рівні і дозволяють повністю досягти поставленої мети та завдань. Математико-статистичні методи дослідження дозволяють визначити вірогідність отриманих даних.

Експерименти виконано на 230 білих щурах-самцях лінії «Вістар» масою 195–239 г. При роботі з тваринами дотримувалися вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006 р.), Етичного кодексу науковця України.

Робота виконана зі застосуванням приладів, які пройшли державний метрологічний контроль. Матеріали, використані в дисертації, повністю відповідають вимогам до первинної документації, розглянуті та затверджені комісією з етичних питань та біоетики.

Використані методи дослідження відповідають сучасним вимогам.

Методики дослідження, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження.

Результати дисертаційного дослідження добре й зрозуміло представлено у таблицях. Цифровий матеріал повністю базується на фактичних даних, підданий математичному аналізу, відповідає первинній документації, що забезпечує достовірність отриманих результатів. Статистичне опрацювання даних проведено в повному обсязі.

Авторкою представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим результатам і являють собою логічний наслідок послідовно виконаних завдань дослідження. Висновки та практичні

рекомендації чітко сформульовані, обґрунтовані на рівні сучасної патофізіології та зіставленні з літературними джерелами. Високий ступінь статистичної обґрунтованості й вірогідності наукових положень, висновків та практичних рекомендацій обумовлений достатньою кількістю матеріалу дослідження зі застосуванням комплексу експериментальних методів дослідження.

Отримані результати дисертаційної роботи є актуальними, важливими та мають істотну наукову новизну, що видно з достатньої кількості наведених та обговорених літературних джерел.

Дисертацію побудовано за класичною схемою. Вона містить анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 4 розділи з описом власних результатів дослідження, їх аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, список джерел літератури, додатки. Дисертація викладена на 372 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 41 таблицею та 34 рисунками. Наводяться посилання на 601 джерело, з них 209 кирилицею та 392 латиницею. Більшість робіт виконано в останні 15 років, отже, робота є сучасною.

**Характеристика змісту роботи.** Анотація оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, наведено список праць, у яких опубліковано наукові результати дисертації.

У вступі обґрунтовано актуальність дослідження, сформульовано мету й завдання, розкрито суть наукової новизни, теоретичне й практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, подано дані щодо публікації результатів дослідження, їх оприлюднення на наукових форумах.

Розділ «*Огляд літератури*» складається з 4 підрозділів, викладений на 56 сторінках. Підрозділи 1.1-1.3 присвячені аналізу значного обсягу даних сучасних досліджень стосовно уявлення про розвиток запально-дистрофічних захворювань пародонта, системну запальну відповідь, її етіологічні чинники та патогенез. Ґрунтовно представлені дані щодо патогенетичного зв'язку запально-дистрофічних захворювань пародонта та соматичної патології. У четвертому

підрозділі проаналізовано дані літературних джерел стосовно ролі редоксчутливих факторів транскрипції NF-κB, AP-1, STAT-3, Nrf2 у механізмах системної запальної відповіді та запальних захворювань пародонта. Цей підрозділ ілюстрований рисунками та таблицями.

Ознайомлення з матеріалами розділу дозволяють зробити висновок, що авторка здатна кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел зі свого наукового напрямку. Дисертанткою чітко окреслено основні проблеми, які залишаються вивченими недостатньо. Авторка демонструє високий рівень теоретичної підготовки та обізнаності з результатами наукових досліджень інших учених із зазначених у дисертації наукових питань. Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Розділ «*Матеріали та методи досліджень*» обсягом 16 сторінок складається з 7 підрозділів. Представлена інформація стосується принципів експериментального розподілу досліджених тварин, методик моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді, гострого запалення тканин пародонта, методів дослідження.

Застосовані автором експериментальні моделі та методи верифікації показників, що досліджуються, є сучасними і дозволяють успішно вирішити поставлені у дисертації завдання. Результати наукових досліджень підлягали статистичному опрацюванню за допомогою наведених автором стандартних методів. Суттєвих зауважень до цього розділу не виникає.

Розділи 3-6 дисертації присвячені детальному викладенню результатів власних досліджень. Цифрові дані наведено у таблицях та діаграмах.

У розділі 3, що складається з 6 підрозділів, представлені дані стосовно дослідження механізмів місцевих і загальних порушень за умов локального ушкодження пародонта та на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Розділ 4 (містить 6 підрозділів) присвячений результатам визначення ролі транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 та STAT-3 у механізмах ураження

пародонта на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

*Розділ 5* (містить 6 підрозділів) стосується результатів дослідження впливу індуктора Nrf2 за умов моделювання системної запальної відповіді.

*Розділ 6*, що складається з 4 підрозділів, присвячений результатам визначення поєданого впливу модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на механізми місцевих і загальних порушень за умов локального ушкодження пародонта на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професійний аналіз та синтез отриманих результатів, представлених у попередніх розділах роботи з доцільним порівнянням з даними літератури. Обговорення результатів дозволило авторці підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обґрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

**Новизна дослідження та одержаних наукових результатів.** Без сумніву, робота має наукову новизну. У результаті комплексного експериментального дослідження автором отримано нові дані, що обґрунтовують нові підходи до патогенетичної терапії запальних захворювань пародонта на підставі з'ясування ролі редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах дизрегуляторних функціонально-метаболических і структурних розладів пародонта щурів за умов дії місцевих і системних патогенних чинників. Авторкою виявлено, що локальне ушкодження пародонта на тлі системної запальної відповіді супроводжується більш вираженими метаболическими розладами як загальними, так і місцевими, ніж ті, що викликаються окремою дією названих патогенних агентів. Уперше при дослідженні м'яких тканин пародонта за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді показано, що деструкція екстрацелюлярного матриксу пов'язана зі збільшенням концентрації певних матриксних

металопротеїназ, деполімеризацією колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів.

Показано, що активація транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 та STAT-3 може розглядатися як детермінанта патологічної системи, що призводить до дизрегуляції окисного метаболізму та дезорганізації сполучної тканини пародонта.

Уперше показано, що індукція системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент при відтворенні системної запальної відповіді зменшує в тканинах пародонта ознаки оксидативно-нітрозативного стресу, колагенолізу, деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів, покращує морфологічну картину запально-деструктивних процесів у пародонті, а також загальні ознаки системної запальної відповіді, порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму.

Уперше обгрунтовано доцільність комбінованого застосування при патології пародонта декількох засобів, що впливають на транскрипційні чинники (кверцетин + SR 11302, кверцетин + епігалокатехін-3-галат).

**Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.** Дисертанткою запропоновано нові підходи до патогенетичної терапії хронічного пародонтиту на підставі з'ясування ролі редоксчутливих факторів транскрипції (NF-κB, AP-1, STAT-3, Nrf2) у механізмах дизрегуляторних функціонально-метаболічних і структурних розладів пародонта щурів за умов дії місцевих і системних патогенних чинників. Обгрунтовано доцільність клінічного оцінення ефективності застосування модуляторів сигнальних шляхів, пов'язаних з транскрипційними чинниками NF-κB, AP-1, STAT-3 та системою Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент як засобів попередження та терапії ураження пародонта. Крім того, дисертація є експериментальним підтвердженням ефективності комбінування водорозчинної форми кверцетину з деякими іншими модуляторами транскрипційних чинників при патогенетичній терапії патології пародонта за умов дії системних і місцевих пародонтопатогенних чинників.

Авторка має три патенти України на корисну модель: «Спосіб експериментального моделювання системної запальної відповіді» (пат. 128236), «Спосіб експериментальної терапії хронічного пародонтиту за умов системної запальної відповіді» (пат. 130542), «Спосіб моделювання хронічного пародонтиту» (пат. 131145).

Результати роботи впроваджено в наукові дослідження та навчальний процес на кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії; на кафедрах патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного фармацевтичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Харківського національного медичного університету; на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету; на кафедрі клінічної патологічної фізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За матеріалами дисертації опубліковано 45 наукових праць, серед яких 23 статті (з них 18 статей – у фахових виданнях України, 5 – в іноземних періодичних виданнях (Польща, Республіка Білорусь, Республіка Таджикистан), у тому числі 5 статей у журналах, включених у міжнародні науково-метричні бази Scopus та / або Web of Science, 19 публікацій – у матеріалах і тезах наукових конгресів, з'їздів і конференцій. Авторкою одержано 3 патенти України на корисну модель. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи.

Автореферат дисертації за змістом і формою відповідає вимогам МОН України і містить усі основні положення дисертації.

**3. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації та автореферату.** Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:

1. У дисертаційній роботі відсутнє обґрунтування необхідності відтворення 2-х експериментальних моделей гострого запалення тканин пародонта (зрошення ясен 5%-м розчином гідроксиду натрію та інтрагінгівальне введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*).

2. Некоректно називати інгібітор активації AP-1 SR 11302 та індуктор системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент епігалокатехін-3-галат «препаратами» (с. 212, 226, 228).

3. Автореферат дисертації було б доцільно доповнити ілюстративним матеріалом у вигляді таблиць, діаграм та власною концептуальною схемою, яка міститься в Розділі 7 “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” дисертаційної роботи.

4. Зустрічаються поодинокі не зовсім вдалі вирази, граматичні та стилістичні помилки.

Зазначені недоліки та зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

У порядку дискусії хотілося би почути від авторки пояснення на такі питання:

1. Яким чином Ви можете пояснити підвищення рівня інсуліну на тлі збереження нормальної концентрації глюкози? Чи проводили Ви перевірку чутливості до інсуліну і яким чином? Чому, на Вашу думку, при розвитку системної запальної відповіді при введенні ліпополісахариду рівень загального холестерину достовірно не змінювався, на відміну від літературних даних?

2. Чому, на Вашу думку, уведення інгібітора фактора транскрипції AP-1 – SR-11302 призводить до зниження рівня прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 та не впливає на рівень фактора некрозу пухлин-альфа, хоча, за даними літератури, AP-1 здатний безпосередньо регулювати експресію цього цитокіну?

3. З чим Ви пов'язуєте менш виражений позитивний ефект інгібітора СТАТ-3? Відомо, що цей фактор транскрипції є позитивним регулятором сигнального шляху NF-κB. Чому, на Вашу думку, імаїнібу мезілат не знижує генерування супероксидного аніон-радикала NADPH-залежним електронно-



транспортним ланцюгом та фагоцитами, як це робили інгібітори NF-κB та AP-1, а лише обмежує продукування цієї активної форми кисню мітохондріями?

#### **4. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Єлінської Аліни Миколаївни на тему: «Роль редоксчутливих факторів транскрипції у розвитку дизрегуляторної патології пародонта та шляхи її експериментальної терапії» 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 пунктом 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).

Робота є завершеним і самостійним науковим дослідженням, актуальна, виконана на достатньому експериментальному матеріалі з використанням сучасних методів досліджень, містить оригінальні, принципові та суттєві, раніше не захищені наукові положення.

Проведений аналіз свідчить, що дисертація Єлінської Аліни Миколаївни на тему: «Роль редоксчутливих факторів транскрипції у розвитку дизрегуляторної патології пародонта та шляхи її експериментальної терапії» є кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачкою досліджень, які розв'язують наукову проблему, що має істотне значення для медичної науки та полягає в обґрунтуванні нових підходів до патогенетичної терапії запальних захворювань пародонта на підставі з'ясування ролі редоксчутливих факторів транскрипції (NF-κB, AP-1, STAT-3, Nrf2) у механізмах дизрегуляторних функціонально-метаболічних і структурних розладів пародонта щурів за умов дії місцевих і системних патогенних чинників.

За актуальністю, новизною, теоретичною і практичною цінністю результатів дослідження, методичним рівнем проведених досліджень, повнотою оприлюднення результатів дисертація Єлінської Аліни Миколаївни

відповідає п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (зі змінами) щодо докторських дисертацій, а дисертантка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент,  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри загальної та клінічної  
патофізіології імені Д. О. Альперна  
Харківського національного медичного  
університету МОЗ України



*(Handwritten signature in blue ink)*

О. М. Шевченко