

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Ковальової Ірини Олександрівни «Механізми метаболічних і
біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєднаного
надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх корекція»,
яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за
спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації. Однією з найважливіших проблем охорони здоров'я в Україні, як і в усьому світі, є остеопороз, оскільки частота цього захворювання в останні десятиліття постійно збільшується. При денситометричному обстеженні осіб віком понад 50 років відповідно до критеріїв ВООЗ у країнах Східної Європи остеопороз діагностується кожній третій жінці і кожному п'ятому чоловікові. Аналогічні показники поширеності цього захворювання у жінок відмічені серед білого населення Північної Америки і низки країн Західної Європи. Повідомляється про негативний вплив чинників навколишнього середовища на розвиток остеопорозу та остеопенії.

Наразі існують неоднозначні та суперечливі дані щодо впливу нітратів і фторидів, що надходять у організм людини з питною водою, продуктами харчування та ліками, на показники мінеральної щільності кісткової тканини та її біомеханічні характеристики.

У літературі також немає єдиної думки щодо ролі у процесі ремоделювання кісток транскрипційних чинників, зокрема каппа В (NF- κ B) та AP-1, а також продуктів генів, що ними регулюються. Саме ці фактори транскрипції, за даними літератури, можуть активуватися неорганічними сполуками формами азоту та фторид-іонами.

Враховуючи недостатність та суперечливість експериментальних досліджень з питання патогенезу, профілактики та лікування негативних

наслідків поєднаного надходження нітратів та фторидів на метаболічні та біомеханічні властивості кісток дисертаційна робота Ковальнової Ірини Олександрівни представляється актуальною і практично важливою.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України: «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу», 2015–2019 рр. (№ державної реєстрації 0114U004941). Дисертантка – співвиконавець НДР.

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Сформульовані в дисертації положення та висновки базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (118 білих щурів лінії Вістар масою 190-234 г) із застосуванням сучасних експериментальних, біохімічних, остеометричних, біофізичних та математико-статистичних методів дослідження.

Усі проведені дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Української медичної стоматологічної академії, не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі.

Достовірність отриманих результатів та висновків дисертаційної роботи засвідчується сучасними статистичними методами, проведеними з використанням програмного забезпечення.

4. Новизна дослідження та одержаних результатів. Авторкою вперше встановлено, що поєднане надходження до організму фторидів та нітратів, на відміну від окремого їх впливу, порушує механізм авторегуляції рівня активних форм нітрогену в кістках з подальшим розвитком нітрозативного стресу, резорбтивними змінами, що супроводжуються деполімеризацією біополімерів кісткової тканини, порушенням остеометричних і біомеханічних характеристик кісток.

Вперше виявлено, що інгібітори транскрипційних чинників AP-1 та NF-κB відновлюють за умов поєднаного введення фториду та нітрату натрію механізм авторегуляції рівня NO в стегнових кістках щурів, зменшують активність ферментів-маркерів резорбції кістки, обмежують деполімеризацію колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів кісткової тканини та покращують біомеханічні властивості кісток.

Важливим досягненням дисертантки є виявлення опосередкованого впливу нанодисперсного кремнезему, за умов експерименту, на відновлення фізіологічного механізму авторегуляції рівня оксиду азоту в крові та стегнових кістках щурів, обмеження деполімеризації колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів у кістковій тканині, покращення остеометричних і біомеханічних властивостей кісток.

5. Теоретичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи формують нові уявлення щодо молекулярних закономірностей впливу надлишкового надходження нітратів та фторидів на кісткову тканину ссавців. Авторкою також з'ясовані закономірності розвитку метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів, залежні від функціонального стану NF-κB та AP-1.

6. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ. Дисертанткою розроблено нові підходи до корекції остеопенії та остеопорозу за умов поєднаної дії нітратів і фторидів з використанням інгібіторів транскрипційних факторів AP-1 та NF-κB, а також ентеросорбенту - суспензії нанодисперсного кремнезему, що обґрунтовує доцільність перспективних доклінічних і клінічних досліджень.

Результати роботи впроваджено у навчальний процес на кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії; кафедрах патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету; Харківського національного медичного університету.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

За темою дисертації опубліковано 16 друкованих праць, з яких 4 статті у фахових журналах України, 2 статті у наукових виданнях за кордоном, у т.ч. у країні Європейського Союзу (Польщі), 10 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій.

8. Структура та зміст дисертації. Дисертація Ковальнової Ірини Олександрівни викладена державною мовою на 201 сторінці комп'ютерного набору, містить 32 таблиці та 15 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 325 джерел – 101 кирилицею та 224 латиницею, додатків.

У вступі дисертанткою логічно та послідовно обґрунтована доцільність проведення дослідження, викладена мета та завдання, окреслені об'єкт та предмет дослідження. Сформульована наукова новизна і практичне значення отриманих даних, відображений особистий внесок авторки та наведена інформація щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

Перший розділ (огляд літератури) складається з 3 підрозділів, в яких висвітлено дані сучасної літератури по тим проблемам, що розробляються дисертанткою. У першому підрозділі авторка наводить дані щодо механізмів регуляторної та патогенної дії неорганічних нітросполук на кісткову тканину. У другому підрозділі розглядаються закономірності впливу фторидів на механізми формування та резорбції кісток та їхня роль у розвитку остеопатології. Третій підрозділ присвячений перспективам патогенетичної терапії порушень ремоделювання кісткової тканини за умов надлишкового надходження нітратів і фторидів.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертантка обґрунтовує принципи формування експериментальних груп щурів, розкриває дизайн дослідження, описує застосовані ним експериментальні, біохімічні, остеометричні, біомеханічні та статистичні методи.

Третій розділ присвячений дослідженню метаболічних і біомеханічних порушень кісток за умов поєднаного надлишкового надходження фториду та нітрату натрію. За цих умов з'ясовано закономірності функціонування аргіназного та NO-синтазного шляхів метаболізму L-аргініну в крові та кістках щурів, проаналізовано маркери формування та резорбції кісток та показники деполімеризації біополімерів органічного матриксу кісткової тканини, дана оцінка остеометричних характеристик кісток, їхньої структурної композиції та біомеханічних характеристик. Продемонстровано, що у щурів із групи поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації порушується механізм авторегуляції рівня оксиду азоту в кістках з подальшим розвитком нітрозативного стресу, підвищеною резорбцією кісткової тканини, деполімеризацією колагенових і неколагенових білків, змінами остеометричних і біомеханічних характеристик кісток.

В четвертому розділі наведені данні щодо впливу інгібіторів транскрипційних чинників AP-1 та NF- κ B, а саме SR 11302, амонію піролідиндитіокарбамат та водорозчинна форма кверцетину на метаболічні та біомеханічні порушення кісткової тканини за умов поєднаного надлишкового надходження фториду та нітрату натрію. Встановлено здатність наведених препаратів відновлювати механізм авторегуляції рівня NO в кістках щурів, зменшувати їхню резорбцію, збільшувати щільність та покращувати біомеханічні властивості кісток.

У п'ятому розділі наведено результати щодо оцінки ефективності різних ентеросорбентів (на основі активованого вугілля, гідролізного лігніну деревини, а також нанодисперсного оксиду кремнію) на функціонування аргіназного та NO-синтазного шляхів метаболізму L-аргініну в крові щурів за умов поєднаного надлишкового надходження фториду та нітрату натрію.

При цьому визначено ентросорбент-лідер (нанодисперсний кремнезем), який також виявив позитивний вплив на показники функціонально-метаболічного стану кісток.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторкою представлено змістовий і глибокий аналіз отриманих результатів роботи у їхньому порівнянні з результатами інших дослідників.

На підставі отриманих результатів дисертаційної роботи дисертанткою сформульовано 8 висновків, які логічно витікають з аналізу та обговорення отриманих результатів та повністю відповідають положенням, що були сформульовані в меті та завданнях роботи.

Дисертаційна робота написана грамотно, з поодинокими помилками. Матеріали досліджень, наукові положення та висновки викладені лаконічно. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та рисунками.

9. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення. За результатами аналізу дисертаційної роботи Ковальнової Ірини Олександрівни слід зазначити її важливість та значущість для сучасної патофізіології. Між тим, визнаючи здобутки дисертаційного дослідження, є необхідним звернути увагу на деякі недоліки, які не є принциповими та не знижують якість дисертаційної роботи.

Недоліки:

1. У п. 3.2. авторка робить висновок щодо відсутності змін у обміні кальцію при введенні тваринам нітрату натрію, фториду натрію та їх поєднаній дії лише на підставі вивчення концентрація загального кальцію в крові та сечі та розрахунку його екскреції, що без урахування іонізованої форми не є зовсім коректним.

2. При дослідженні біомеханічних властивостей стегнової кістки авторка дублює результати випробування на деформаційній установці (за 4-х точковою схемою навантаження) даними розривного навантаження та відносного подовження кісток, отриманими за допомогою машини розривної. Хоча показники, розраховані за результатом дослідження на деформаційній

установці (модуль пружності Юнга, межа міцності, відносна залишкова деформація до руйнування та відносне видовження до руйнування) у більшій мірі характеризують біомеханічні властивості кістки, ніж вимірювання на машині розривній, які, на наш погляд, є зайвими.

3. У тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки.

Під час аналізу виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Як Ви вважаєте, активація якого з транскрипційних чинників (AP-1 або NF- κ B) є більш руйнівною при реалізації остеотоксичної дії поєднаної нітратно-фторидної інтоксикації та яким чином це співвідноситься з отриманими даними щодо ефективності блокади відповідного сигнального шляху. Який із блокаторів наведених факторів транскрипції є найбільш ефективним і чому?

2. Поясніть, будь ласка, механізм збільшення показника максимальної довжини стегнової кістки та її маси під дією амонію піролідіндитіокарбамату та кверцетину. Чому SR 11302 не впливав на довжину на відміну від інших препаратів, хоча інші досліджувані параметри змінювались майже односпрямовано під дією усіх названих агентів?

ВИСНОВОК

Розглянувши наукові публікації зараховані за темою дисертації, саму дисертаційну роботу Ковальної Ірини Олександрівни на тему «Механізми метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх корекція» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», вважаю, що робота є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, які надають нові уявлення про механізми метаболічних і біомеханічних порушень у кістках ссавців за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та ефективність їхньої корекції з використанням засобів патогенетичної та еферентної терапії. Якість підготовки дисертаційної роботи свідчить про достатнє опанування

компетентностями, необхідними для здійснення дослідницької діяльності.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Ковальової Ірини Олександрівни «Механізми метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх корекція» повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувач кафедри клінічної
патофізіології,
топографічної анатомії та оперативної хірургії
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України
д.мед.н., професор

Підпис _____ згодую
Вчений секретар І.Ю. Багмут

