

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету МОЗ України Кононенко Надії Миколаївни на дисертаційну роботу аспірантки кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України Ковальової Ірини Олександрівни «Механізми метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх корекція», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 44.601.004 Української медичної стоматологічної академії, що утворена наказом МОН України №710 від 28.05.2020 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**1. Актуальність теми дисертації.** На території України, зокрема в Полтавській та Харківській областях, залишається актуальною проблема комбінованого впливу на здоров'я населення таких екологічно небезпечних чинників хімічної природи як неорганічні нітросполуки та фториди. Епідеміологічні дослідження також підтверджують високу поширеність остеопорозу у населення в екологічно несприятливих регіонах.

Проте саме ці речовини в найбільшій мірі викликають дискусію щодо характеру їхньої дії на кісткову тканину. З одного боку повідомляється, що нітрати, як донатори оксиду азоту (NO), здатні підвищувати кісткову масу. З іншого боку, надлишкове надходження нітратів призводить до порушення метаболічних і біомеханічних властивостей кісток. Застосування органічних нітратів у клініці також не завжди виявляє позитивну дію щодо підвищення мінеральної щільності кісток. Застосування лікарських засобів, що містять фториди, іноді супроводжується збільшенням ризику переломів кісток.

Примітно, що надлишкова дія нітратів та фторидів сприяє активації транскрипційного чинника каппа В (NF- $\kappa$ B), що контролює біосинтез

прозапальних і прооксидантних чинників, у тому числі індукцйбельної синтази оксиду азоту.

Таким чином, суперечності щодо механізмів метаболічних, структурних і біофізичних змін у кістках за умов дії нітратів і фторидів обґрунтовують актуальність дослідження Ірини Олександрівни. Важливим також вважається експериментальне обґрунтування нових підходів до профілактики та терапії остеотоксичності, пов'язаної з дією цих чинників.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патофізіології 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 була співвиконавцем теми.

**3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота представляє собою завершена наукове дослідження, в якому міститься цілісний підхід до вирішення складного завдання щодо встановлення механізмів метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та дослідження ефективності їхньої корекції з використанням інгібіторів транскрипційних факторів AP-1 та NF-κB, а також ентеросорбентів.

Методологічний підхід, що обрано при виконанні роботи, слід вважати правильним та оптимальним для розв'язування сформульованої мети і завдань дослідження. Дизайн дослідження та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати статистично значимі результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Все це складає підґрунтя достовірності положень, трактувань і висновків дисертаційного дослідження.

#### **4. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Дисертаційна робота містить цілу низку положень, що складають наукову новизну.

Дисертанткою з'ясовано закономірності порушення механізму авторегуляції рівня оксиду азоту в кістках з розвитку нітрозативного стресу при поєднанні надходження до організму ссавців фториду та нітрату натрію.

Авторкою вперше показано, що інгібітори транскрипційних чинників AP-1 та NF- $\kappa$ B відновлюють за цих умов механізм авторегуляції рівня NO в кістках щурів, зменшують активність ферментів-маркерів резорбції кістки, обмежують деполімеризацію колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів кісткової тканини, збільшують щільність та покращують біомеханічні властивості кісток.

Вперше виявлено, що суспензія нанодисперсного оксиду кремнію відновлює за умов поєданого введення фториду та нітрату натрію функціонування фізіологічного механізму авторегуляції рівня, обмежує деполімеризацію колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів кісткової тканини, покращує остеометричні та біомеханічні характеристики кісток.

**5. Теоретичне значення отриманих результатів.** Результати дисертаційної роботи надають нові уявлення щодо патогенетичних особливостей впливу надлишкового надходження нітратів та фторидів на трубчасті та губчасті кістки ссавців. Також встановлено вплив застосування модуляторів транскрипційних чинників та нанодисперсного ентеросорбенту на метаболічні, структурні та біомеханічні характеристики кісток щурів за умов хронічного надлишкового надходження нітратів та фторидів.

**6. Практичне значення отриманих результатів.** Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про патогенетичні особливості впливу нітратів та фторидів в умовах їх поєднання на кісткову тканину щурів. Отримані результати характеризують вплив поєднання двох екологічних забруднювачів (нітратів та фторидів) на функціональний стан системи оксиду азоту, біохімічні

показники органічного матриксу кісток, їхнє ремоделювання, структурні та біомеханічні характеристики. За результатами дослідження доведена ефективність превенції та лікування остеотоксичної дії поєданого надлишкового надходження нітратів та фторидів засобами патогенетичної та етіотропної терапії – інгібіторами транскрипційних чинників AP-1 та NF-κB, а також ентеросорбентом – нанодисперсним оксидом кремнію.

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення і можуть використовуватись при викладанні патофізіології студентам закладів вищої медичної освіти.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії, кафедрі патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету та на кафедрі патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна 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 наукових форумів різного рівня.

За темою дисертації опубліковано 16 друкованих працях, із них 4 статті у фахових журналах України, 2 статті у фахових виданнях за кордоном (Польща, Казахстан), 10 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій.

**8. Структура та зміст дисертації.** Дисертація Ковальнової Ірини Олександрівни викладена державною мовою на 201 сторінці машинопису і 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, додатків. Робота ілюстрована 32 таблицями та 15 рисунками. Список літератури містить 325 джерел (101 кирилицею та 224 латиницею).

Висновки дисертації сформульовані конкретно, чітко та повністю



відповідають поставленим завданням та основному змісту одержаних результатів роботи. Список використаних літературних джерел містить достатню кількість вітчизняних та закордонних авторів.

**9. Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.** Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

**10. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданнями, в якому обґрунтовано обрані методологічні і методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

При рецензуванні дисертації виникли наступні зауваження:

1. Для оцінки процесів кісткового ремоделювання авторка визначала у сироватці крові такі ферменти як лужна та кисла фосфатаза, а також тартрат-резистентна ізоформа останньої. Проте інформативність дослідження була би більшою при одночасному визначенні декількох чутливих біохімічних маркерів як формування кістки (кісткового ізоферменту лужної фосфатази, остеокальцину, N-термінального пропептиду колагену I типу), так і її резорбції (різні фрагменти колагену I типу, сіалопротейн). Не проводилася також оцінка біохімічних показників сечі, що використовуються у клінічній практиці як критерії резорбції кісткової тканини (визначення гідроксипроліну, піридинових зшивок колагену та продуктів деградації колагену I типу – C-і N-телопептидів).

2. Як найперспективніший ентеросорбент, застосування якого покращує метаболічні та біомеханічні характеристики кісток за умов поєднаного надмірного надходження фториду та нітрату натрію, авторкою був обраний нанодисперсний оксид кремнію. Цей вибір базувався на аналізі

дії трьох ентеросорбентів з різним механізмом дії на стан аргіназного та NO-синтазного шляхів метаболізму L-аргініну в крові щурів. На наш погляд не можна виключати ефективність корекції метаболічних і біомеханічних процесів у кістках при застосуванні сорбенту на основі активованого вугілля та гідролізного лігніну деревини тільки через те, що вони недостатньо ефективно відновлюють механізми авторегуляції системи оксиду азоту.

3. Подекуди зустрічаються не досить вірні, з точки зору стилістичної побудови, фрази, граматичні помилки.

Але вищевказані недоліки не є принциповими та не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

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

1. Кверцетин розглядається Вами як інгібітор транскрипційного чинника NF-κB. Які дослідження дають підставу так вважати?

2. Які інші ефекти кверцетину можуть обумовлювати його остеопротективні властивості?

3. Чи є, на Ваш погляд, покращення структурно-метаболічного стану кісток при застосуванні нанодисперсного кремнезему при нітратно-фторидній інтоксикації прикладом етіотропної або патогенетичної терапії?

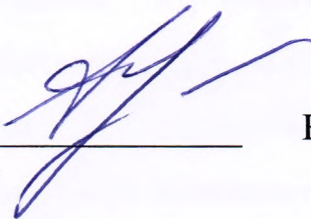
**11. Висновок.** Дисертація Ковальової Ірини Олександрівни є завершеною науковою працею, що містить наукові положення, нові науково обгрунтовані теоретичні та експериментальні результати проведених здобувачкою досліджень, вирішує важливе науково-практичне завдання медицини, а саме з'ясовує механізми метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та дослідження ефективності їхньої корекції з використанням інгібіторів транскрипційних факторів AP-1 та NF-κB, а також ентеросорбентів.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувачка набула достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших

компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у галузі дослідницької діяльності, оволоділа методологією наукової та педагогічної діяльності, здійснила власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином дисертаційна робота Ковальнової Ірини Олександрівни «Механізми метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєданого 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 у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

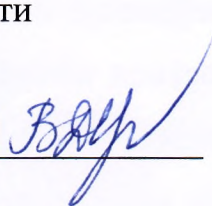
Завідувачка кафедрою  
нормальної та патологічної фізіології  
Національного фармацевтичного  
університету МОЗ України  
д. мед. н., професор



Н.М. Кононенко

**Підпис Н.М. Кононенко ЗАСВІДЧУЮ:**

Провідний фахівець з питань кадрової роботи  
Національного фармацевтичного  
університету МОЗ України



В.І. Дверницька