

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Кавушевської Наталії Сергіївни «Фармакологічне дослідження гелю на основі лізоциму для лікування гінгівітів та стоматитів», представленої до спеціалізованої вченої ради Д 26. 550. 01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

1. Актуальність вибраної теми дисертації. Захворювання пародонта характерні для всіх вікових груп населення. Так, у підлітків ті чи інші ознаки патології пародонта (кровоточивість ясен, зубний камінь і ін.) виявлено майже у 90% обстежених. У старшому віці (30-40 років і більше) переважають виражені запально-деструктивні зміни пародонтального комплексу з утворенням пародонтальних кишень, формуванням гною, розхитуванням зубів і їх випаданням. Видалення незмінених зубів унаслідок патології пародонта майже в п'ять разів перевищує втрату зубів від карієсу і його ускладнень.

Висока поширеність, схильність до прогресування і багатогранний вплив на зубощелепну систему, й організм у цілому, а також неоднозначність лікування дозволяють віднести запальні захворювання органів ротової порожнини до числа актуальних проблем сучасної медицини. Це диктує необхідність пошуку оптимальних шляхів лікування цієї патології з урахуванням патогенетичних механізмів. Одним із таких підходів є використання лікарських засобів на основі лізоциму.

На жаль, застосування ліків у формі розчинів для полоскань, спреїв, таблеток для розсмоктування не дозволяє отримати тривалий терапевтичний ефект locus morbi через саливацію, яка за умов запальних захворювань пародонта і слизової оболонки ротової порожнини часто є надмірною. До того ж, використання таблеток супроводжується різкими больовими відчуттями через механічне ушкодження тканин. Все це створює підстави для цілеспрямованого пошуку лікарських засобів

продовженої місцевої дії, здатних забезпечувати достатню концентрацію діючої речовини без істотних системних проявів. Певні перспективи для ефективної місцевої терапії запальних хвороб пародонта і слизової оболонки ротової порожнини відкриваються у зв'язку з впровадженням у арсенал клінічної стоматології гелю, що містить лізоциму гідрохлорид як діючу речовину.

Проте ефективність такого гелю для лікування гінгівітів та стоматитів раніше не досліджувалася, що підкреслює доцільність і своєчасність дисертаційної роботи Наталії Сергіївни.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної теми Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх використання в медичній практиці» (№ державної реєстрації 0103U000478). Аспірантка є співвиконавцем теми.

3. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Автором вперше доведена антимікробна, антиексудативна, гемостатична та репаративна активність гелю «Лізостом». На підставі морфологічних методів дослідження обґрунтована ефективність гелю «Лізостом» при експериментальному гінгівіті та стоматиті. Вперше показано, що гель «Лізостом» сприяє нормалізації цитокінового профілю та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при експериментальному гінгівіті та стоматиті. Вперше виявлена здатність гелю «Лізостом» нормалізувати кислотно-лужний стан крові.

4. Теоретичне та практичне значення одержаних результатів. На підставі отриманих результатів автором запропоновано для клінічних випробувань новий стоматологічний гель на основі лізоциму гідрохлориду для лікування запальних захворювань пародонта і слизової оболонки ротової порожнини (гінгівітів, стоматитів) з умовною назвою «Лізостом».

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), Тернопільського державного медичного університету ім. І. Горбачевського, Національного фармацевтичного університету (м. Харків).

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків.

Експерименти виконані на 354 білих нелінійних щурах-самцях масою 180,0-200,0 г та 35 білих нелінійних мишах-самцях масою 18,0-22,0 г. Дисертаційна робота виконана на достатньому рівні, всебічно обґрунтована аналізом джерел вітчизняної і зарубіжної літератури. Висновки та узагальнення, які запропоновані автором у дисертації, аргументовані та логічно витікають з результатів експериментальних досліджень. Отримані результати носять об'єктивний характер і визначають важливе теоретичне значення роботи.

Обґрунтованість та достовірність результатів проведених досліджень підтверджується наявністю первинної наукової документації, журналів реєстрації показників досліджень, результатів статистичної обробки одержаних параметрів. Фактичний матеріал отриманий на підставі дослідження достатньої кількості тварин із використанням сучасних фармакологічних, біохімічних, морфологічних, морфометричних, токсикологічних та статичних методів дослідження, адекватних поставленим задачам. При вивченні сучасного стану проблеми проаналізовано достатній обсяг джерел вітчизняної та зарубіжної літератури.

Експериментальні дослідження узгоджуються з загальноприйнятими біоетичними нормами (протокол комісії з біоетики НФаУ № 2365/БЕ від 06.10.2016 р.) та відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та

інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст.7, 8, 12, ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.).

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 21 наукову працю, у тому числі 8 статей, з яких 5 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті у зарубіжних фахових періодичних виданнях (Казахстан, Польща), 2 патенти України (на корисну та на винахід), 11 тез доповідей.

Автореферат написаний грамотно, літературною мовою. За змістом повністю відповідає дисертації. Зауважень щодо оформлення автореферату немає.

7. Структура і обсяг і структура дисертації. Дисертація Кавушевської Наталії Сергіївни побудована традиційно, згідно з вимогами до кандидатських дисертацій МОН України, викладена українською мовою на 148 сторінках комп'ютерного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел у кількості 233, з них 179 кирилицею, 54 латиницею. Робота проілюстрована 15 рисунками, 28 таблицями.

У вступі викладено актуальність теми, мету, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, наукову новизну одержаних результатів та практичне значення одержаних результатів, дані про особистий внесок дисертантки, апробацію результатів дослідження, публікації, обсяг і структуру дисертації.

У розділі 1 дисертантом описано сучасні уявлення про етіологію та патогенез гінгівіту та стоматиту, роль лізоциму в збереженні гомеостазу порожнини рота, основні принципи фармакотерапії гінгівітів та стоматитів, сучасний арсенал фармацевтичних препаратів на основі лізоциму.

В цілому, огляд літератури виконано на сучасному рівні та справляє позитивне враження. Він достатньо повний, написаний в аналітичному стилі і дає уявлення про проблему. Загальний обсяг не перевищує 20% від загального обсягу дисертації. Наприкінці огляду літератури зроблено коротке узагальнення, що обґрунтовує доцільність виконання дослідження та дозволяє краще зрозуміти нез'ясовані аспекти цієї проблеми.

У розділі 2 представлена детальна характеристика матеріалів та методів дослідження. Результати наукових досліджень підлягали статистичній обробці за допомогою стандартних методів.

Основна частина дисертаційного дослідження викладена у розділах 3-7, у яких наводяться дані власних досліджень стосовно фармакологічного вивчення стоматологічного гелю «Лізостом», визначення його ефективної дози, гострої токсичності, репаративної, гемостатичної, антимікробної дії, а також вивчення деяких механізмів дії (вплив на рівень протизапальних цитокінінів, на показники систем ПОЛ та АОС, кислотно-лужний стан артеріальної крові щурів як при гінгівіті, так і при стоматиті).

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» підбиваються підсумки дослідження фармакологічних ефектів гелю «Лізостом» і механізмів його дії. Хочу підкреслити, що цьому важливому розділу притаманні риси ретельного, вдумливого, якісного і всебічного аналізу та обговорення отриманих даних.

Робота логічно завершується висновками, які повністю відображають отримані результати досліджень, відповідають мети і завданням, відображають суть роботи.

Дисертація й автореферат оформлені згідно існуючих правил МОН України.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Дисертаційна робота, як будь-яка наукова праця, має певні несуттєві недоліки у викладанні та аналізі матеріалу, що надає підстави для дискусії. Обговорення нижче викладеного може виявитися корисним для уточнення позиції автора щодо трактовки результатів його досліджень.

Недоліки:

1. У огляді літератури комерційні назви препаратів автор наводить з великої літери, але без лапок (потрібно виділяти лапками).

2. Автор вказує, що «гемостатичну активність визначали за модифікованим методом Дьюка (1910), принцип якого полягає у визначенні часу появи перших ниток фібрину». Вочевидь, автор має на увазі метод визначення часу спонтанного згортання крові, оскільки принцип методу Дьюка полягає у визначенні тривалості кровотечі з мікросудин, що характеризує стан не гемокоагуляції, а судинно-тромбоцитарного гемостазу.

3. Вважаю за недоцільне докладний виклад у розділі 2 дисертації відомих біохімічних методик (ТБК-активних сполук, церулоплазміну, каталази), що використовувалися без модифікації.

4. Для визначення вторинних продуктів ПОЛ дисертантка застосовувала метод, що базується на реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Проте остання реагує не тільки з малоновим діальдегідом (МДА), а і з деякими іншими продуктами пероксидації, хоча і у меншій мірі. Тому вказувати цей метод, як такий, що визначає концентрацію саме МДА не зовсім коректно. В літературі найчастіше пишуть про «ТБК-активні продукти».

5. Автор у тексті дисертації та авторефераті вказує, що вміст цитокінів у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням тест-систем виробництва фірми «Caltag Laboratories» (США). Проте у тексті потрібно було б зазначити, що використовувалися адекватні реагенти для визначення цих цитокінів саме у шурів.

Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

Крім того, хотілося б почути точку зору дисертанта на дискусійні питання, що виникли в процесі рецензування.

1. Чому при виборі методик відтворення гінгівіту та стоматиту було віддано перевагу зазначеним в дисертаційній роботі. У чому їх переваги та недоліки, на Вашу думку? Які інші моделі Вам відомо?

2. Ви досліджували вплив гелю «Лізостом» на цитокіновий спектр крові. Проте відомо, що у патогенезі запальних хвороб пародонта і стоматитів важливу роль відіграє стан місцевого імунітету ротової порожнини. Чи прогнозуєте Ви зміни цієї ланки імунітету при застосуванні зазначеного гелю?

3. Ви вказуєте на наявність позитивного впливу гелю «Лізостом» на синтез нуклеїнових кислот. Чи не може цей факт обмежувати застосування цього засобу при гіпертрофічному гінгівіті?

4. З чим Ви пов'язуєте розвиток за умов експериментального гінгівіту та стоматиту ацидозу та гіпероксемії (збільшення pO_2) в артеріальній крові? Яким чином гель «Лізостом» коригує ці системні розлади?

Зауваження не змінюють загальну позитивну характеристику роботи. Основні наукові положення та висновки автора не підлягають сумніву.

9. Рекомендації щодо використання дисертації в практиці. Одержані результати дисертаційної роботи Кавушевської Наталії Сергіївни обґрунтують доцільність використання гелю «Лізостом» в стоматологічній практиці для лікування гінгівітів та стоматитів.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Кавушевської Наталії Сергіївни на тему: «Фармакологічне дослідження гелю на основі лізоциму для лікування гінгівітів та стоматитів», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, є самостійною завершеною науковою працею, у якій наведено теоретичне узагальнення і

нове вирішення актуального наукового завдання, спрямоване на підвищення ефективності фармакотерапії стоматологічних захворювань шляхом використання нового гелю «Лізостом» на основі лізоциму гідрохлориду, який одночасно ефективний при гінгівітах і стоматитах.

За актуальністю дослідження, новизною, теоретичною і практичною цінністю результатів дослідження, рівнем опублікування та оприлюднення результатів дисертація Кавушевської Н.С. відповідає п.11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а дисертантка заслуговує на присвоєння їй наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент,

завідувач кафедри патофізіології Вищого державного навчального закладу України

"Українська медична стоматологічна академія"

МОЗ України, доктор медичних наук,

професор

В.О. Костенко

Підпис засвідчує

Вчений секретар



Філатова В.Л.