

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри професійної патології і функціональної діагностики Ігнат'єва Олександра Михайловича на дисертаційну роботу Ларкіної Світлани Олександрівни «Патофізіологічне обґрунтування застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту», представлену на фаховому семінарі з попередньої експертизи дисертації Одеського національного медичного університету, що утворена наказом Вченої ради Одеського національного медичного університету МОЗ України від 01.09.2022 р. № 359-о для розгляду та рекомендацій проведення захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації.

Актуальність дисертаційної роботи здобувачки обґрунтовується відбуваючимися протягом життя функціональними змінами морфо-функціональної структури організму. Життя людини, набуття ймовірних патологічних ознак, певних адаптаційних та/або компенсаторних властивостей спричиняє зміни функціонального стану окремих органів та системи органів, а також біологічної, нервової, ендокринної та гормональної регуляції життєдіяльності та взаємовідносин всього організму та окремих його частин. Шкіра людини та ембріонально та функціонально пов'язані з нею елементи за таких умов календарного віку людини, звичайно, не залишається осторонь і також набуває певних морфологічних та пов'язаних з цим процесом функціональних змін.

За думкою дисертантки, виснаження резервів ендогенної гіалуронової кислоти є одним із чинників, який детермінує процеси старіння шкіри. Проте, не слід забувати при цьому також й зміну функції позаклітинного матриксу шкіри. Звичайно, подібна точка зору має всі підстави для життя, оскільки ін'єкційне введення гіалуронової кислоти для відновлення її обсягу та покращення функціонування є вже звичною маніпуляцією в дерматологічних

та споріднених медичних клініках. Додаткова дисертантка акцентує увагу на тому, що гіалуронова кислота є ключовим елементом м'яких тканин пародонту, ясен та періодонтальної зв'язки, а також твердих тканин, таких як альвеолярна кістка та цемент. В цьому зв'язку вона наводить логічний місток між ймовірними тотожними або співставленими механізмами деструктивно-дегенеративних змін шкіри та пародонта протягом життя, що надає можливість при експериментальному їх визначенні розробляти в подальшому патогенетичні обґрунтовані схеми фармакокорекції інволютивних змін шкіри та споріднених елементів організму.

Важливо вказати на те, що в разі формування дефіциту ендогенних запасів гіалуронової кислоти в організмі людини показаний розвиток деструктивних процесів та запально-дегенеративних захворювань зубо-щелепної системи, що, безумовно, може мати негативний вплив на функціонування імунної системи організму, наслідки у вигляді поступового зменшення мінеральної щільності кісткової тканини в організмі. При поєднанні до вказаних вище негативних процесів в організмі людини ще й дерматологічні порушення ми виходимо на безсумнівне погіршення якості життя пацієнтів та наявність в організмі осередків деструктивних та/або запальних процесів, патофізіологічні механізми перебігу яких є не до кінця дослідженими, а їх ймовірна взаємодія в організмі - неостаточно встановлена. Зрозуміло, що в цьому аспекті важливість та актуальність дисертаційної роботи С.О. Ларкіної є безсумнівною та спрямованою на вирушення окремого цільного завдання медичної науки та патологічної фізіології, зокрема.

Мені також імponує те, що наукова робота виконується на межі декількох медичних дисциплін, а її принципові наукові положення можуть бути корисні для патологічної фізіології, терапевтичної стоматології, дерматології, остеології та низки споріднених медичних дисциплін.

Отже, підсумовуючи відзначене вище, вважаю, актуальність наукового дослідження Ларкіної С.О. є безумовною, а окремі отримані нею положення мають всі перспективи клінічного впровадження при лікуванні захворювань

зубо-щелепної системи, тканин пародонту, у тому числі ревіталізації ясенних сосочків, а також в спортивній та естетичній медицині.

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

Дисертаційна робота Ларкіної С.О. виконана в межах фрагментів науково-дослідних робіт кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України на тему «Патофізіологічні механізми ендотеліальної дисфункції та порушень системи гемостазу при метаболічному синдромі та патогенетичне обґрунтування їх корекції» (№ держреєстрації 0115U006687) та кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету МОЗ України на тему «Розробити та обґрунтувати способи корекції фіброзних змін печінки при хронічному гепатиті та цирозі печінки» (№ держреєстрації 0116U008927). Окремі серії досліджень були виконані в межах науково-дослідної роботи Державної Установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук» на тему «Корекція патогенетичних механізмів порушень вуглеводного та ліпідного обміну в організмі та тканинах ротової порожнини у пацієнтів залежно від екологічних та аліментарних факторів, що впливають на вуглеводний та ліпідний обмін» (№ держреєстрації 0118U006966).

3. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертаційна робота Ларкіної С.О. є науковим дослідженням, яке проведене із використанням сучасних та адекватних висунутих завдань роботи патофізіологічних, фармакологічних, біохімічних, патоморфологічних та статистичних методів дослідження. В якості мети роботи було обране патофізіологічне обґрунтування та визначення ефективності застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту.

На підставі отриманих результатів та їх коректного аналізу з урахуванням даних сучасної наукової літератури були встановлені наступні оригінальні наукові положення.

При морфологічному дослідженні шкіри вперше було виявлено, що гіалуронова кислота при її введенні в різній концентрації спричиняє у шкірі тварин морфологічні зміни, що свідчать про активний фібрилогенез. Дисертантка пояснює далі, що за вказаних умов у сосочковому та сітчастому шарах дерми збільшується кількість та товщина сполучнотканинних волокон, що супроводжується збільшенням обсягу волокнистої тканини у складі екстрацелюлярного матриксу дерми.

При порівняльній оцінці морфологічних змін після одноразового введення препаратів гіалуронової кислоти різної концентрації встановлено, що з підвищенням концентрації активність фібрилогенезу збільшується. Виявлено, що описані зміни зберігалися протягом 2 місяців з моменту введення гіалуронової кислоти. При цьому найбільш стійкими виявилися зміни, спричинені введенням концентрованих препаратів гіалуронової кислоти.

Автором наукової роботи вперше проведено оцінку впливу гіалуронової кислоти різних концентрацій на процеси остеорезорбції в умовах експериментального пародонтиту.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Проведені наукові дослідження дозволили поглибити існуючі уявлення стосовно механізмів протективної дії гіалуронової кислоти та розробити теоретичні основи для застосування гіалуронової кислоти з метою ревіталізації шкіри та захворювань тканин пародонту.

Дисертанткою вперше було підтверджено антиоксидантний вплив нестабілізованої 4% гіалуронової кислоти в суміші 1:1 з кальцієм гідроксиапатитом через 2 місяці введення, який проявляється нормалізацією активності маркерів запального процесу в шкірі та в кістковій тканині нижньої щелепи щурів, активності каталази та антиоксидантно-прооксидантного індексу.

Автором дисертації вперше отримані наукові дані щодо патофізіологічних механізмів інволютивних змін шкіри та тканин пародонта із доведенням участі в патологічному процесі розвитку остеодекструкції та виникнення дисбалансу в системах ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, а також патоморфологічних розладів.

Після аналізу отриманих результатів авторка зробила висновки стосовно доцільності розробки нових патогенетично обумовлених засобів лікувально-профілактичних мироприємств при інволютивних морфо-функціональних змінах шкіри та запально-дистрофічних ураженнях тканин пародонту шляхом включення гіалуронової кислоти в різних її концентраціях безпосередньо до лікування. Дисертантка наголошує, що подібні варіанти застосування гіалуронової кислоти можуть бути використані в дерматології, стоматології та в естетичній медицині.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Мені імponує те, що суто експериментальна праця має безпосередню клінічну спрямованість. Зрозуміло, що сама дисертантка – клінічний лікар – вже має навички впровадження окремих частин своєї роботи в практиці. Чесно кажучи, скоріше за все саме це й спонукало її до проведення окремих серій лабораторних дослідів. Тому, впевнений в значній клінічній перспективі даної наукової роботи. Щодо принципів моментів практичного значення, дозволю собі відзначити наступне.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи Ларкіної С.О. полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності застосування різних концентрацій гіалуронової кислоти при фармакотерапії пов'язаних з віком змін сполучної тканини та позаклітинного матриксу.

В дисертації розроблений та впроваджений в практику винахід «Остеопластична композиція» (патент України на винахід № 122946), а також винахід «Композиція для естетичних ін'єкцій» (патент України на корисну модель № 125589). Автором наукової роботи зареєстровано авторське право на

твір «Авторская методика приготовления препаратов гидроксипатита кальция и гиалуроновой кислоты *ex tempore* для восполнения объема тканей» (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №75026), що визначає патентоспроможність наукової роботи та принципову новизну отриманої низки результатів.

Практичне значення результатів дослідження підтверджується впровадженнями основних положень та висновків дисертації у навчальний процес на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького та нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету а також профільних кафедрах 5 закладів вищої освіти України.

Основні положення дисертаційної роботи були викладені та обговорені на 5 науково-практичних конференціях з міжнародною участю, а також, що вважаю важливим, - на 6 клінічних конференціях та конгресах за фахом виконано роботи.

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

Дисертаційна робота С.О. Ларкіної побудована традиційно та виконана викладена українською мовою і оформлена відповідно офіційних вимог ДАК МОН України. Її викладено на 212 сторінках комп'ютерного тексту. Вона складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 10 таблицями та 30 рисунками. Список використаної літератури містить загалом 230 джерел, з числа яких 74 кирилицею та 156 – латиницею.

У «Вступі» автором обґрунтовується актуальність наукового дослідження, наведено зв'язок з науково-дослідними роботами, в межах яких виконана теперішня дисертаційна робота, сформульовано мету, завдання дослідження. Ретельно описані наукова новизна та практичне значення

одержаних результатів, висвітлений особистий внесок авторки у виконання роботи та отримання результатів досліджень.

Розділ №1 - огляд літератури - викладений на 20 сторінках друкованого тексту та включає 3 підрозділи, в яких наведені дані численних наукових джерел стосовно патогенетичних механізмів старіння шкіри в динаміці біологічного віку організму людини. Є підрозділ, в якому дисертантка акцентує увагу на структурних змінах в епітеліальних прошарках з плином часу. Окремо висвітлені інволютивні зміни пародонту, патогенетичні аспекти розладів функціонування зубо-щелепної системи. Автор демонструє добру обізнаність в наукових складових проблеми, яка вивчається при експериментальному підході. Дисертантка акцентує увагу на недостатній дослідженості ефективності існуючих систем лікувально-профілактичних заходів антиейджингової спрямованості, які призначені для уповільнення процесів старіння шкіри жінок репродуктивного віку.

У цілому, огляд свідчить про компетентність автора у розглянутих питаннях. Принципових зауважень до викладення матеріалу в цьому розділі в мене немає.

В Розділі №2 «Матеріали і методи досліджень», який викладений на 19 сторінках, наведені дизайн виконання експериментально-клінічних досліджень, основні застосовані методики дослідження, характеристика проведення експерименту та методик дослідження, особливості ревіталізації шкіри експериментальних тварин, особливості проведення експериментальних досліджень на щурах, особливості проведення морфологічних, біохімічних та статистичних досліджень. Ретельно наведені особливості проведення достатньо широких за обсягом морфологічних та біохімічних досліджень. Авторка наукової роботи подає основні правила та принципи статистичного аналізу отриманих результатів.

Представлена характеристика експериментального матеріалу, грамотно побудований дизайн дослідження, вдала та адекватна висунутим завданням дисертаційної роботи рандомізація експериментальних тварин дозволили

дисертантці провести наукове дослідження. Принципових зауважень до викладення матеріалу в цьому розділі в мене немає.

Розділ №3 дисертаційної роботи «Експериментальне відтворення впливу гіалуронової кислоти на морфологію шкіри кролів» викладений на 29 сторінках. Дисертантка, володіючи значним масивом фактичного матеріалу, наводить основні дані щодо морфологічної характеристики шкіри експериментальних тварин через 2 тижні, 1 та 2 місяці після введення гіалуронової кислоти різної концентрації. Наводяться дані морфологічних змін різних шарів дерми кролів після введення гіалуронової кислоти різної концентрації у зазначені вище терміни.

Значний за об'ємом матеріал подається з метою вивчення протизапальних та антиоксидантних властивостей препаратів гіалуронової кислоти. Для цього авторка досліджує вплив препаратів гіалуронової кислоти на вміст МДА, активність кислої фосфатази, нейтрофільної еластази та каталази, а також на вираженість антиоксидантно-прооксидантного індексу у шкірі щурів через 2 місяці після застосування вказаних сполук.

Зауважень до викладення фактичного та ілюстративного матеріалу в цьому розділі в мене немає.

Розділ №4 дисертаційної роботи «Експериментальне дослідження впливу гіалуронової кислоти на вираженість процесів запалення та остеодеструкції пародонту щурів» викладений на 30 сторінках. В цьому розділі дисертантка наводить фактичні дані стосовно особливостей впливу гіалуронової кислоти на вираженість процесів запалення та остеодеструкції пародонту щурів. Ретельно було простежено визначенню динаміки показників, які висвітлюють протизапальну остеопластичну ефективність препаратів гіалуронової кислоти у щурів з експериментальним пародонтитом. Авторка дослідила та впевнено довела антиоксидантну та протизапальну ефективність застосованих сполук. Окремою серією експериментальних досліджень доведено наявність остеопластичної активності препаратів гіалуронової кислоти у щурів за умов експериментального пародонтиту. Статистична обробка фактичних даних, які

в цьому розділі зведені у 8 таблиць, є коректною. Принципових зауважень до викладення фактичних даних, їх графічного подання та статистичного обрахування в мене немає.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертанткою на 30 сторінках підсумовані основні результати, які були отримані в дисертаційній роботі. Розділ є структурованим, обговорення отриманих результатів проводиться з використанням власних результатів, які порівнюються та співставляються з відомими даними. В цьому розділі подані 8 рисунків, які допомагають більш коректно пояснити механізми реалізації захисної дії препаратів гіалуронової. Отримані результати наукової роботи свідчать про необхідність дослідження перспективи клінічного застосування препаратів кальцій гідроксиапатиту з гіалуронової кислоти для профілактики та лікування пародонтиту.

Зауважень до цього розділу в мене немає.

Висновки (у кількості 6) логічно відображають результати дослідження, коректно сформульовані, відповідають поставленій меті та завданням наукової роботи.

Список літератури оформлений відповідно до сучасних вимог ДАК МОН України, містить достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел відповідних років видання.

На підставі всього, що наведене вище, вважаю, що наукова робота С.О. Ларкіної побудована методологічно вірно, ґрунтується на дослідженні достатньої кількості матеріалу, що дозволяє зробити статистично достовірні та коректні висновки. Основні теоретичні, наукові та прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації дисертації у повному обсязі.

7. Повнота викладу результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 16 друкованих робіт, в яких повністю відображається зміст проведених досліджень. Серед їх числа є 7 статей (3

статті в наукометричних виданнях, які індексуються базою даних SCOPUS та Web of Science та 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України). Дисертантка є автором 5 тез доповідей, а також 2 патентів України та 1 авторського права.

Результати й основні наукові положення дисертації повністю висвітлені у наукових працях.

8. Рекомендації щодо використання результатів дослідження у практиці.

Результати дисертаційного дослідження Ларкіної Світлани Олександрівни, які висвітлені в тексті наукової роботи та в наукових публікаціях, можуть бути рекомендовані у навчальній та науковій роботі теоретичних та клінічних кафедр та у практичній діяльності лікувального-профілактичних закладів України. Клінічна спрямованість окремих положень дисертаційної роботи дає підстави рекомендувати результати до використання в галузі дерматології, стоматології, спортивної та естетичної медицини.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Ларкіної Світлани Олександрівни є завершеною науковою працею, що чітко відповідає поставленій меті та вирішує актуальне завдання сучасної патологічної фізіології.

При знайомстві з роботою в мене виникли окремі зауваження. Необхідно ретельно вивірити текст дисертаційної роботи на предмет наявності граматичних та орфографічних помилок, які слід виправити.

Значний масив отриманих результатів, які зведені в таблиці, – для прикладу це таблиці розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (таблиці під номерами 5.1, 5.2 та 5.3) – для полегшеного сприйняття та розуміння логічно було би розбити на окремі, які менші за кількістю цифрового матеріалу. Відзначу, що граматичні та стилістичні помилки та

окремі зауваження не є принциповими та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи в цілому.

В процесі аналізу роботи в мене виникли окремі запитання до дисертанта, на які варто звернути увагу переважно в дискусійному аспекті.

1. Чим Ви пояснюєте вибір концентрацій гіалуронової кислоти для проведення експериментальних досліджень?

2. Чому після вивчення впливу гіалуронової кислоти на шкіру тварин Ви досліджували її ефекти за умов моделі експериментального пародонтиту?

10. Висновок.

Дисертаційна робота Ларкіної Світлани Олександрівни «Патофізіологічне обґрунтування застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, що має наукову новизну та практичну значимість, вирішує актуальне завдання, яке полягає в патофізіологічному обґрунтуванні та визначенні ефективності застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту.

Основні та проміжні результати наукового дослідження оприлюднені в наукових публікаціях та запатентовані. Ознак порушення академічної доброчесності в роботі немає

Виходячи з вищезазначеного вважаю, що дисертаційна робота «Патофізіологічне обґрунтування застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту» відповідає вимогам п.п. 10 та 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» постанови Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 року № 167, п.п. 6-8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії»,

затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44. Дисертаційну роботу Ларкіної С.О. можна рекомендувати до захисту в спеціалізованій вченій раді.

Офіційний рецензент:

Заслужений діяч науки і техніки України
Завідувач кафедри професійної патології і
функціональної діагностики Одеського
національного медичного університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Ігнат'єв О.М.

Підпис професора О.М. Ігнат'єва засвідчую:

В.о. вченого секретаря Одеського національного
медичного університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Антоненко П.Б.