

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету Лебедюка Михайла Миколайовича 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 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»

Актуальність теми дисертації.

Дисертаційна робота Ларкіної С.О. присвячена важливій науковій темі - проблемі інволютивних змін шкіри та морфологічно пов'язаних з нею структурно-функціональних елементів організму. У вступі дисертантка наголошує, що за умов сьогодення вказана наукова проблема не втрачає своєї актуальності, і, навіть більше, набуває ще більшої важливості. В цьому аспекті важливо враховувати поступове зростання біологічного віку населення, при цьому така ж сама тенденція спостерігається в більшості індустріально розвинених країн Європи та Північної Америки. Відзначу також фахову складність та значущість проблеми, до якої звернулася авторка роботи, - недостатня дослідженість інволютивних змін шкіри та практична її «відсутність» в полі зору лікарів сімейної медицини.

Зауважу також недостатнє наше розуміння складності та багатокаскадності всіх патогенетичних механізмів обраної для наукової роботи патології, виходячи із чого вважаю цілком логічним, ймовірним та доцільним для експериментальної медицини тему та напрямок проведення експериментальних досліджень Ларкіною Світланою Олександрівною.

При обґрунтуванні теми та наукової важливості дисертаційної роботи автор відзначає багатофункціональну роль гіалуронової кислоти у загоєнні ран, що після аналізу сучасних даних літератури надало можливість припустити захисне значення гіалуронової кислоти при процесах загоєння мінералізованих і немінералізованих тканин пародонта. Дисертантка не зупинилася на відомих фактах введення препаратів гіалуронової кислоти при інволютивних змінах шкіри, але й вирішує проблему патогенетично спрямованої фармакотерапії вікових змін шкіри тканин пародонту з безпосередніми перспективами клінічного впровадження отриманих результатів. Працюючи в галузі дерматології, бачу певну можливість при продовженні отриманих в цій роботі наукових висновків реалізації практичного значення дисертаційних положень, що, на мій погляд, вигідно відрізняє цю наукову роботу від аналогічних робіт такого напрямку.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи 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» (номер державної реєстрації 0115U006687). Окремі фрагменти наукової роботи виконувалися в межах науково-дослідної роботи 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» (номер державної реєстрації 0116U008927), а також 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» (номер державної реєстрації 0118U006966).

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертації полягає в тому, що вперше було визначено морфологічні кореляти впливу різних концентрацій гіалуронової кислоти. За даними морфологічних досліджень шкіри піддослідних тварин вперше виявлено наявність активного фібрилогенезу внаслідок введення гіалуронової кислоти. Автор простежила особливості активного фібрилогенезу та довела збільшення кількості та товщини сполучнотканинних волокон у сосочковому та сітчастому шарах дерми при введенні гіалуронової кислоти, що супроводжується збільшенням обсягу волокнистої тканини у складі екстрацелюлярного матриксу дерми.

Автором вперше проведено оцінку впливу гіалуронової кислоти різних концентрацій на процеси остеорезорбції в умовах експериментального пародонтиту. Виявлено, що введення гіалуронової кислоти сумісно з гідроксіапатитом кальцію спричинило суттєве підвищення вмісту кальцію в кістковій тканині.

Дисертанткою вперше експериментально були досліджено ефекти впливу нестабілізованої гіалуронової кислоти у суміші з гідроксіапатитом на процеси остеорезорбції в умовах експериментального періодонтиту. При цьому доведено, що введення препаратів кальцію гідроксіапатиту з гіалуроновою кислотою сприяло вираженому гальмуванню активності кислої фосфатази та еластази, а також суттєвому зростанню активності лужної фосфатази у кістковій тканині тварин.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів дослідження, на мою думку, полягають в тому, що в науковій роботі доповнені уявлення про механізми протективної дії гіалуронової кислоти та розроблені теоретичні основи для її застосування з метою ревіталізації шкіри та захворювань тканин пародонту.

Отримані дані дозволили поглибити існуючі уявлення про патофізіологічні механізми інволютивних змін шкіри та тканин пародонта із доведенням участі в патологічному процесі розвитку остеодеструкції та виникнення дисбалансу в

системах ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, а також патоморфологічних розладів.

Вперше визначено особливості функціонування антиоксидантних систем ротової порожнини в умовах експериментального пародонтиту при застосуванні гіалуринової кислоти різних концентрацій.

Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення результатів дослідження є таким, що вперше за експериментальних умов досліджено вплив гіалуринової кислоти різних концентрацій на морфологічні структури шкіри в умовах експерименту.

Значні за об'ємом наукові дані дозволяють розширити діапазон застосування гіалуринової кислоти в практиці дерматології, стоматології та естетичної медицини. Це підтверджується запровадженням до практичної діяльності запатентованих способів «Остеопластична композиція» (патент України на винахід № 122946) та «Композиція для естетичних ін'єкцій» (патент України на корисну модель № 125589), а також авторського права на «Авторскую методику приготовления препаратов гидроксипатита кальция и гиалуриновой кислоты *ex tempore* для восполнения объема тканей» (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №75026).

Отримані результати застосовані у навчальному процесі на кафедрах загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького та нормальної та патологічної клінічної анатомії ОНМедУ, на кафедрах патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Дніпровського державного медичного університету та на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

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

Обґрунтованість і достовірність положень та висновків дисертаційної роботи базується на результатах чотирьох блоків виконання експериментальних досліджень, на які вказує дисертантка при обґрунтуванні методологічної побудови своєї наукової роботи. Загальне число експериментальних груп тварин, а також груп контролю є достатнім для обґрунтування основних положень та висновків дисертації.

Проведений статистичний аналіз висвітлює тотожність обраних для наукової роботи груп тварин та можливість адекватної статистичної оцінки отриманих результатів. Відзначу, що до уваги дисертанткою приймалися лише статистично суттєві розбіжності досліджуваних маркерів та інших досліджуваних показників.

Загалом, побудова дисертаційної роботи є традиційною для наукових робіт аналогічної спрямованості. Її розміщено на 212 сторінках друкованого комп'ютерного тексту. Вона складається з анотації, вступу, п'яти розділів

власних досліджень, висновків, списку використаних джерел (всього 230 найменувань, з них 156 - латиницею) і додатків. Дисертацію ілюстровано за допомогою 10 таблицями і 30 рисунками.

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи, визначено об'єкт і предмет дослідження, комплекс патофізіологічних, фармакологічних, біохімічних, морфологічних, та статистичних методів, наведені наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, висвітлено особистий внесок дисертантки у виконання роботи.

Перший розділ дисертації присвячений огляду наукової літератури про сучасний стан розвитку проблеми інволютивних змін шкіри та пародонту. С.О. Ларкіна висвітлює важливість урахування патофізіологічних механізмів інволютивних змін шкіри та пародонту при складанні профілактичних схем з метою усунення вказаних інволютивних змін та схем їх фармакологічної корекції із застосуванням препаратів гіалуронової кислоти. Огляд літератури завершується тим, що дисертантка стверджує про необхідність та доцільність проведення низки експериментальних досліджень задля виявлення доцільності та ефективності пролонгованого застосування гіалуронової кислоти з метою корекції інволютивних змін шкіри та пародонту.

У розділі «Матеріали і методи досліджень» наведено особливості виконання експериментальних досліджень. Наведений дизайн наукової роботи, а також прискіпливо описані патофізіологічні, фармакологічні, біохімічні, морфологічні, лабораторні методи дослідження. В кінці розділу авторкою наведені критерії статистичної оцінки фактичних результатів.

Розділ 3 містить результати морфологічного вивчення шкіри кролів після введення гіалуронової кислоти. Ілюстративно цей розділ містить 20 рисунків, які допомагають визначити морфологічні характеристики шкіри експериментальних тварин в різні інтервали часу після введення гіалуронової кислоти різної концентрації. Розділ містить також велику кількість цифрового матеріалу щодо дослідження ймовірних протизапальних та антиоксидантних ефектів гіалуронової кислоти. 2 таблиці та 1 рисунок дозволяють повною мірою оцінити механізми реалізації проєктивних ефектів препаратів гіалуронової кислоти. Розділ завершується 10 висновками, в яких повною мірою висвітлюється та подається чітка аргументація отриманим результатам. Наводяться наукові праці (4 статті та 5 тез), в яких висвітлені результати наукових досліджень цієї частини дисертації.

Розділ 4 містить результати дослідження впливу препаратів гіалуронової кислоти на вираженість процесів запалення та остеодеструкції пародонту щурів. Дисертантка відзначає що за модельних умов пародонтиту введення кальцію гідроксиапатиту не спричинили захисного ефекту. За умов моделі експериментального пародонтиту набагато ефективнішим виявився препарат кальцію у поєднанні з гіалуроновою кислотою.

Розділ завершується 5 висновками, в яких повною мірою висвітлюється та подається чітка аргументація отриманих результатів. Наводяться наукові праці (4 статті), в яких висвітлені результати наукових досліджень цієї частини дисертації.

В заключному розділі наведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, які чітко вказують на механізми реалізації остеопротективного впливу препаратів гіалуронової кислоти. Адекватна статистична обробка числових даних, яка включала не лише оцінку вірогідності відмінностей середніх величин та їх математичної похибки, але й кореляційний аналіз, підтверджує обґрунтованість висновків дисертації. Наприкінці розділу авторка достатньо чітко висвітлює ймовірні клінічні переваги застосування гіалуронової кислоти в практиці.

На підставі наведеного вище вважаю, що дисертаційна робота описана методично вірно, враховуючи чинні вимоги ДАК МОН України.

Повнота викладу результатів дисертаційного дослідження в опублікованих працях.

Дисертаційна робота ґрунтується на наукових даних, опублікованих в 16 наукових працях. З їх числа відзначаю написані у співавторстві 3 статті у наукових виданнях, які індексуються базою даних Scopus та Web of Science, а також 2 статті в міжнародному виданні, яке внесено до наукометричних баз. Дисертантка є автором 5 тез доповідей, 2 патентів України та 1 авторського права. Всі 16 наукових праць визнають новизну, принциповість, оригінальність та пріоритетність наукових результатів дисертаційної роботи.

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Позитивно в цілому оцінюючи роботу, слід висловити деякі побажання та зауваження. Так, окремі рисунки є дуже перенавантаженими – наприклад рисунки 5.2, 5.3 та аналогічні. Вважав би за доцільне або розбити їх на менші зі розміром рисунки або фактичні дані звести в таблиці.

Крім того, в дисертаційній роботі зустрічаються окремі стилістичні помилки та повторення, які не є суттєвими на не впливають на загальну позитивну оцінку всієї роботи в цілому.

В ході рецензування дисертаційної роботи виникли наступні питання.

1. З патофізіологічної точки зору скажіть, будь ласка, чи є місце процесу запалення при старінні шкіри та індукованих цими змінами остеодеструктивними процесами в пародонті? Питання викликане тим, що Ви вказуєте, наприклад, на прискорення процесів перекисного окислення ліпідів та пригнічення антиоксидантного захисту як на провідні патогенетичні механізми вікових змін епітеліальних шарів. Так чи є тут місце запаленню?

2. Яке, за Вашою думкою, значення мають доведені Вами ефективні та захисні впливи препаратів гіалуронової кислоти при патології зубо-щелепної системи – це має бути етіотропне лікування або патогенетичне лікування?

Рекомендації щодо використання результатів дослідження у практиці.

Матеріали дисертаційної роботи С.О. Ларкіної можуть бути рекомендовані для подальшого поглибленого вивчення у навчальній діяльності вищих медичних закладів при викладенні розділів загальної патофізіології та патофізіології ендокринної системи. Частина положень щодо наукової новизни одержаних результатів та висновків, яка має перспективу бути остаточно сформованою у

вигляді вказівок стосовно патогенетично обґрунтованої схеми фармакокорекції інволютивних змін шкіри, може бути застосована в роботі відділень дерматології та стоматології в медичних закладах охорони здоров'я.

Висновок.

Дисертаційна робота Ларкіної Світлани Олександрівни на тему «Патофізіологічне обґрунтування застосування гіалуронової кислоти у комплексному лікуванні інволютивних змін шкіри та пародонту» на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною, самостійною науково-дослідною працею, яка вирішує актуальне завдання сучасної патологічної фізіології та медичної науки, зокрема.

На підставі рецензування та з урахуванням всього вищенаведеного вважаю, зазначена дисертаційна робота за актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним матеріалом, обґрунтованістю висновків, науковою новизною і практичним значенням відповідає вимогам пунктів 10 і 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» постанови Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року № 167 та пунктів 6, 7 і 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 12.01.2022 року № 44 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, і може бути спрямована для подальшого розгляду на засідання спеціалізованої вченої ради для офіційного захисту.

Офіційний рецензент:

Завідувач кафедри дерматології та венерології
Одеського національного медичного
університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Лебедюк М.М.

Підпис професора М.М. Лебедюка засвідчую.
В.о. вченого секретаря Одеського національного
медичного університету МОЗ України
доктор медичних наук, професор



Антоненко П.Б.