

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Київської Юлії Олександрівни «Прооксидантно-антиоксидантні та імунні механізми при експериментальних ринітах різного генезу та патогенетичне обґрунтування місцевого застосування природних антиоксидантів», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія – до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті МОН України

**Актуальність теми дисертації.** Праця Ю.О. Київської присвячена актуальній проблемі патофізіології та біології і медицини загалом – механізмам запалення та патогенетичному обґрунтуванню принципів і методів його лікування. Метою роботи стало з'ясування особливостей прооксидантно-антиоксидантних та імунологічних механізмів при експериментальних ринітах різного генезу та патогенетичне обґрунтування місцевого застосування природних антиоксидантів.

Запальні захворювання дихальних шляхів, насамперед риніт, та ускладнення, що виникають на їх тлі (гайморит, абсцес головного мозку, гнійний менінгоенцефаліт, тромбофлебіт сигмовидного і кавернозного синусів), відсоток яких не зменшується, незважаючи на досягнення сучасної медичної науки, посідають перше місце серед причин тимчасової втрати працездатності, згідно з даними ВООЗ. Лікування ринітів на початкових етапах розвитку є оптимальною умовою профілактики тяжких інфекційних внутрішньочерепних ускладнень і визначає необхідність постійного його вдосконалення. Величезна кількість науковців досліджували прооксидантно-антиоксидантні та імунні механізми запалення, а також чи ефективні антиоксиданти у лікуванні запальних захворювань. Це й зрозуміло, оскільки активні форми кисню та азоту є одними з основних медіаторів запалення, а імунна система є однією з визначальних систем у патогенезі запалення. Проте результати таких досліджень викликали велику невизначеність щодо впливу антиоксидантних засобів як на перебіг запалення, так і на імунологічні показники, і необхідність подальших досліджень. Тому ідея розглянути особливості окислювального стресу та імунологічних механізмів запалення при експериментальних ринітах різного генезу, їх взаємозв'язок і залежність, та обґрунтувати застосування у якості коректорів лікарських засобів з антиоксидантною дією природного походження дуже актуальна та перспективна.



**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Теми НДР: «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці», № держреєстрації 0103U000478, на 2014-2018 рр., та «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», № держреєстрації 0114U000945, на 2014-2018 рр. Дисертантка була співвиконавицею зазначених тем.

**Новизна дослідження та одержаних наукових результатів.** Уперше наведено теоретичне узагальнення і розв'язання актуальної науково-практичної задачі сучасної біологічної та медичної патологічної фізіології – ролі антиоксидантів у патогенезі ринітів різного генезу, що дозволяє патогенетично обґрунтувати принципи корекції даної патології.

Показано, що розвиток експериментального хімічного та бактеріального ринітів супроводжується некомпенсованим оксидативним стресом протягом усього двотижневого періоду спостереження, як на місцевому, так і загальному рівнях, змінами показників місцевого імунітету слизової оболонки носу, гуморального вродженого імунітету, розвитком вогнищевих некротично-деструктивних змін в різних відділах слизової оболонки дихальної порожнини носу експериментальних тварин.

Встановлено, що застосування місцевих лікувальних засобів з антиоксидантними властивостями – гелю «Імбирол», розробленого за участю дисертанта, та мазі «Піносол» – обумовлює потужний нормалізуючий вплив на перебіг хімічного та бактеріального запалення на місцевому та загальному рівнях – за показниками активності ПОЛ та АОЗ, імунного статусу – та знижує виразність морфологічних ознак риніту.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджується інформаційним листом № 141-2018 МОЗ України, Укрмедпатентінформ «Комплекс ефірних олій як потенційний коректор неспецифічного імунітету при ринітах різного генезу» (Крижна С.І., Київська Ю.О., 2018).

**Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.** Результати роботи поглиблюють та розширюють існуючі уявлення про патогенетичні механізми риніту. На підставі отриманих даних запропоновано застосування місцевих антиоксидантів як патогенетичних коректорів ринітів різного генезу, на прикладі гелю «Імбирол» та мазі «Піносол».



Результати досліджень впроваджено у навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, Харківського національного медичного університету; кафедрі анатомії, гістології, клінічної анатомії і оперативної хірургії Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедрі патологічної фізіології і ЦНДЛ Буковинського державного медичного університету; кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.** Наукові положення та висновки сформульовані дисертантом на основі аналізу отриманих власних даних. Останні базуються на результатах дослідів, проведених на великій кількості лабораторних тварин – 208 статевозрілих щурах-самцях. Було використано дві експериментальні моделі риніту – хімічного, викликаного шляхом одноразового введення вологого тампону, просякненого 40 % розчином їдкого натру, у кожную ніздрю носа на термін 1-2 секунди, та бактеріального, який відтворювали шляхом одноразового інтраназального введення добової культури музейного штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (у кожний носовий прохід) у кількості 0,2 мм<sup>3</sup>. Щурів розподіляли на 4 групи: перша група – інтактний контроль, друга група – основна (експериментальний риніт), в третю та четверту групи входили тварини, яким на фоні розвитку риніту інтраназально вводили фармакологічні препарати – гель «Імбирол» та мазь «Піносол», відповідно. В роботі використана низка сучасних високоінформативних методів дослідження. Підбір методик відповідає поставленій меті та завданням дослідження і повністю дозволяє їх реалізувати. Цифровий матеріал статистично опрацьований із використанням сучасних підходів до оцінки вірогідності відмінностей.

**Загальна характеристика роботи.** Дисертація викладена на 215 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 6 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, додатків, списку використаних джерел, що містить 204 найменування, серед яких 119 іноземні. Робота ілюстрована 39 таблицями та 26 рисунками. Обсяг основного тексту – 150 сторінок.

В огляді літератури проаналізовано дані літературних джерел про сучасні уявлення щодо етіологічних та патогенетичних аспектів ринітів, особливостей розвитку окислювального стресу та імунологічних механізмів з



боку слизової оболонки при запаленні, загальних принципів лікування, антиоксидантної терапії ринітів та визначення ролі натуральних сполук як засобів з антиоксидантною та протизапальною активністю.

У другому розділі дисертації викладені матеріали та методи дослідження: методи моделювання в експерименті хімічного та бактеріального ринітів, вивчення біохімічних показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту, імунологічних показників, морфологічних змін, оцінювання за клінічними ознаками. Розділ закінчується методиками статистичного аналізу.

Розділи 3 та 4 присвячені порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та імунного статусу щурів з експериментальними ринітами різного генезу. Встановлено декомпенсований стан проокисно-антиоксидантної системи та дисбаланс імунної системи до кінця терміну спостереження. Означені зміни вказують на формування та підтримання оксидативного стресу, який обумовлює незавершеність запалення в слизовій оболонці та неспроможність самостійного відновлення.

Наведені у розділах 5 та 6 результати доводять позитивний вплив природних антиоксидантів при місцевому застосуванні на відновлення декомпенсованого прооксидантно-антиоксидантного та імунного балансу слизової оболонки носа та сироватки крові у щурів в умовах експериментального риніту різного генезу.

Сьомий розділ присвячено гістологічному дослідженню. Воно дозволило оцінити та підтвердити за гістологічними критеріями тяжкість перебігу запально-деструктивних процесів стосовно ступеня оксидативного стресу та реакції з боку імунної системи; визначити фармакотерапевтичну ефективність антиоксидантної терапії.

У восьмому розділі доведено, що при експериментальних ринітах у щурів виникають патологічні зміни у слизовій оболонці дихальної порожнини носу та загальні клінічні ознаки запального процесу. При застосуванні засобів з антиоксидантною дією була показана їх виражена протизапальна активність, яка проявлялася як місцевим впливом на уражену слизову оболонку, так і загальним – на загальнотрофічні процеси в організмі експериментальних тварин.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» автор аналізує та узагальнює велику кількість фактичного матеріалу, наведеного у попередніх розділах, та висловлює логічні наукові положення, що безпосередньо впливають із результатів роботи.

Дисертація завершується висновками, які відповідають поставленим завданням і лаконічно характеризують основні результати.



**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових робіт, серед яких 7 статей (5 статей у фахових наукових виданнях України, 2 статті у виданнях інших держав), 1 інформаційний лист та 5 тез доповідей.

Основні положення дисертації знайшли ґрунтовне і логічне відображення в авторефераті, який повністю відповідає змісту дисертації.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.** У цілому дисертація й автореферат оформлені згідно з існуючими вимогами. Суттєвих недоліків, які б впливали на наукову та практичну цінність роботи, не виявлено. Зустрічаються поодинокі русизми, стилістичні помилки та невдалі вирази.

При знайомстві з дисертацією виникли наступні дискусійні запитання:

1. Який механізм відновлення антиоксидантного захисту було задіяно: за рахунок ферментативних систем чи пригнічення синтезу прооксидантних молекул?

2. За якими критеріями був обраний препарат для порівняння «Піносол»?

3. Як Ви вважаєте, застосування засобів із антиоксидантною активністю охоплює всі ланки перебігу риніту чи тільки окремі?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.** Як зазначалося вище, проведені дослідження розширюють і поглиблюють знання про важливу роль вільнорадикальних процесів та антиоксидантів у патогенезі ринітів різного походження, що дозволяє патогенетично обґрунтувати принципи корекції даної патології. На підставі отриманих даних запропоновано застосування місцевих антиоксидантів як патогенетичних коректорів ринітів різного генезу, на прикладі гелю «Імбирол» та мазі «Піносол». Отримані дані доцільно використовувати як нові знання у підготовці студентів на теоретичних та клінічних кафедрах, на курсах підвищення кваліфікації лікарів, а також у практичній охороні здоров'я.

**Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Київської Юлії Олександрівни «Прооксидантно-антиоксидантні та імунні механізми при експериментальних ринітах різного генезу та патогенетичне обґрунтування місцевого застосування природних антиоксидантів», подана до спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному



університеті МОН України, є самостійною, завершеною кваліфікаційною науково-дослідною працею, що містить нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для біологічної та медичної галузей науки, зокрема для патофізіології, і яке полягає у з'ясуванні особливостей прооксидантно-антиоксидантних та імунологічних механізмів при експериментальних ринітах різного генезу та патогенетичному обґрунтуванні місцевого застосування природних антиоксидантів.

Таким чином, дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р., № 567 (зі змінами), відносно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

**Офіційний опонент:**

доктор медичних наук, професор,  
проректор з науково-педагогічної роботи  
та питань розвитку, професор курсу  
патофізіології Чорноморського національного  
університету імені Петра Могили МОН України **М.О. Клименко**

Підпис *Клименко М.О.* заступлюю  
Начальник ВК *О.А. Саєнко* О.А. Саєнко

