

ВІДГУК

офіційного опонента Вастьянова Руслана Сергійовича, доктора медичних наук, професора, професора кафедри фізіології, патологічної фізіології, медичної фізики та інформатики Одеського національного медичного університету МОЗ України, на дисертаційну роботу аспіранта заочної форми навчання кафедри патофізіології Моргуна Євгена Олександровича за темою «Експериментальне обґрунтування поєднаного впливу протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків» на здобуття ступеня доктора філософії, подану в разову спеціалізовану вчену раду, створену згідно з наказом ректора Полтавського державного медичного університету №442 від 01.12.2025 року на підставі рішення Вченої ради Полтавського державного медичного університету від 27 листопада 2025 року (протокол № 4) з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження.

На сучасному етапі розвитку експериментальної та клінічної медицини системна запальна відповідь (СЗВ) розглядається як універсальний патофізіологічний механізм, що значною мірою визначає перебіг, ускладнення та прогноз багатьох захворювань, включно зі злоякісними новоутвореннями. Накопичені за останні роки дані переконливо свідчать, що інтенсивність і тривалість СЗВ істотно впливають на виживаність онкологічних пацієнтів, ефективність протипухлинного лікування та ризик розвитку тяжких метаболічних ускладнень.

Особливої клінічної значущості набуває проблема поєднання злоякісних пухлин із супутніми станами, що перебігають на тлі хронічного або гострого системного запалення. Саме така коморбідність асоціюється з гіршим прогнозом, резистентністю до терапії та підвищеною частотою ускладнень. Крім того, системна запальна відповідь відіграє ключову роль у патогенезі метаболічних порушень, включно з інсулінорезистентністю, дисліпідемією та ендотеліальною дисфункцією, які, у свою чергу, здатні модифікувати перебіг пухлинного процесу.

З позицій сучасної молекулярної патофізіології центральне місце у формуванні СЗВ та пов'язаних із нею метаболічних зрушень займає дисбаланс між про- та антиоксидантними, а також про- і протизапальними сигнальними шляхами. Надмірна активація транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 призводить до хронізації запального процесу, підтримання оксидативного стресу й порушення клітинного гомеостазу. Водночас сигнальний шлях Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент розглядається як ключовий ендогенний механізм цитопротекції та антиоксидантного захисту, недостатність якого поглиблює тяжкість СЗВ.

У цьому контексті привертає увагу використання протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1, які вже впроваджені або активно досліджуються в онкології. Проте їх вплив на перебіг системної запальної відповіді та асоційовані метаболічні наслідки не є однозначним і потребує детального експериментального аналізу. Сучасні уявлення свідчать, що ізольоване пригнічення прозапальних каскадів не забезпечує повноцінної патогенетичної корекції СЗВ, тоді як комбінований вплив із паралельною активацією Nrf2-залежних механізмів може мати суттєві переваги.

Таким чином, експериментальне обґрунтування поєднаного застосування інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами сигнального шляху Nrf2 як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків є своєчасним і науково обґрунтованим напрямом досліджень.

2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету «Високо- та низько інтенсивні фенотипи системної запальної відповіді: молекулярні механізми та нові медичні технології їх профілактики та корекції» (державний реєстраційний номер: 0124U000092). Здобувач є співвиконавцем НДР.

Тема дисертації відповідає пріоритетним тематичним напрямам наукових досліджень і науково-технічних розробок з урахуванням потреб періоду воєнного стану та відновлення України від наслідків війни, згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 9 травня 2023 р. № 463 (етіологія, патогенез, лікування, профілактика неінфекційних хвороб).

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність.

Дисертаційна робота базується на ретельно спланованому експериментальному дослідженні з використанням лабораторних щурів-самців, що є загально визнаною моделлю для вивчення патофізіологічних процесів, релевантних до умов людського організму. Відповідно до сформульованої мети та завдань, автором чітко окреслено структуру експерименту, сформовано контрольні й дослідні групи та застосовано сучасні, валідовані методики для аналізу маркерів запалення, вуглеводного та ліпідного метаболізму оксидативно-нітрозативного стресу. Усі етапи дослідження здійснені з дотриманням норм біоетичної експертизи, що підтверджено позитивним рішенням комісії з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол №240 від 20.08.2025 р.).

Дисертаційне дослідження виконане з використанням адекватної та відтворюваної експериментальної моделі ліпополісахарид-індукованої

системної запальної відповіді, яка є загальновизнаною в експериментальній патофізіології. Коректність вибору об'єкта і предмета дослідження, а також застосованих фармакологічних агентів (інгібіторів транскрипційних факторів NF- κ B та AP-1 і індукторів сигнального шляху Nrf2–антиоксидант-респонсивний елемент) забезпечує цілеспрямоване вирішення поставлених наукових завдань.

Обґрунтованість висновків підтверджується достатнім обсягом експериментального матеріалу, використанням комплексу сучасних біохімічних методів дослідження та коректною статистичною обробкою отриманих даних. Автором проаналізовано показники, що відображають ключові ланки системної запальної відповіді, зокрема стан оксидативно-нітрозативного стресу, функціонування системи оксиду азоту, інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, а також порушення вуглеводного й ліпідного обміну. Такий підхід дозволяє комплексно оцінити патофізіологічні ефекти досліджуваних сполук та їх комбінацій.

Сформульовані у дисертації висновки повністю відповідають отриманим експериментальним даним і не виходять за межі фактичного матеріалу. Вони чітко відображають як загальні закономірності дії інгібіторів транскрипційних факторів та індукторів Nrf2–антиоксидант респонсивний елемент, так і особливості їх поєднаного застосування в умовах системної запальної відповіді. Запропоновані наукові узагальнення є логічними та теоретично обґрунтованими.

Статистична обробка результатів здійснювалася із застосуванням сучасного програмного забезпечення, з дотриманням вимог до перевірки нормальності розподілу, пост-хок аналізу, багатогрупових порівнянь та контролю помилок множинності.

Загалом дисертаційна робота характеризується високим ступенем обґрунтованості наукових положень, достовірністю отриманих результатів і коректністю сформульованих висновків та рекомендацій, що дозволяє вважати їх науково вірогідними та значущими для розвитку сучасної експериментальної патофізіології.

4. Новизна дослідження та отриманих результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає насамперед у системному та порівняльному підході до аналізу фармакологічної модуляції ключових редокс-чутливих сигнальних шляхів у патогенезі системної запальної відповіді. На відміну від більшості наявних досліджень, у яких інгібування прозапальних транскрипційних факторів або активація антиоксидантних механізмів розглядаються ізольовано, у даній роботі вперше здійснено комплексну оцінку їх поєднаного впливу в межах єдиної експериментальної моделі.

Принципово новим є отримання експериментальних доказів того, що комбінована фармакологічна модифікація зазначених сигнальних шляхів призводить до більш глибокої нормалізації системи оксиду азоту, ніж монотерапія. Зокрема, продемонстровано, що поєднаний вплив сприяє

переорієнтації NO-метаболізму від індуцибельного, прозапального синтезу до фізіологічно обґрунтованих шляхів, пов'язаних із активністю конститутивної NO-синтази та аргінази. Такий результат розширює сучасні уявлення про роль NO-залежних механізмів у реалізації системної запальної відповіді.

Суттєву новизну становлять і результати, що стосуються метаболічних наслідків СЗВ. У роботі переконливо показано, що поєднане фармакологічне втручання впливає не лише на запальні та оксидативні процеси, але й на регуляцію вуглеводного та ліпідного обміну. Це дозволяє розглядати досліджувані комбінації препаратів як потенційний інструмент корекції метаболічної дезадаптації, що супроводжує системне запалення, а не лише як протизапальний засіб.

Отримані результати забезпечують подальший розвиток наукових уявлень про взаємодію сигнальних шляхів NF-κB/AP-1 та Nrf2–антиоксидант-респонсивний елемент у формуванні як запальних, так і метаболічних порушень за умов системної запальної відповіді. Дисертаційна робота обґрунтовує доцільність переходу від монотаргетних до багаторівневих фармакологічних стратегій, що є важливим концептуальним внеском у сучасну експериментальну патофізіологію.

5. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження.

Отримані в дисертаційній роботі результати мають суттєве теоретичне значення для розвитку сучасної експериментальної патофізіології, оскільки поглиблюють уявлення про молекулярні механізми системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків. Робота розширює концепцію редокс-чутливої регуляції запалення, демонструючи, що ключові сигнальні шляхи, пов'язані з транскрипційними факторами NF-κB, AP-1 та Nrf2, функціонують не ізольовано, а перебувають у складній функціональній взаємодії, яка визначає спрямованість і тяжкість патофізіологічних зрушень.

Теоретично важливим є обґрунтування доцільності багаторівневої фармакологічної модуляції системної запальної відповіді, що поєднує пригнічення прозапальних каскадів із активацією ендогенних цитопротекторних механізмів. Такий підхід дозволяє відійти від спрощених монотаргетних моделей і формує наукове підґрунтя для перегляду існуючих уявлень про патогенетичну корекцію СЗВ як складного, багатокomпонентного процесу. Отримані результати також уточнюють роль системи оксиду азоту та процесів пероксидного окиснення ліпідів у формуванні як запальних, так і метаболічних порушень за умов ендотоксикозу.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у створенні експериментального підґрунтя для раціонального використання протипухлинних засобів як потенційних модифікаторів системної запальної відповіді та асоційованих з нею метаболічних розладів. Отримані

дані обґрунтовують доцільність комбінованого застосування інгібіторів транскрипційних факторів з індукторами сигнального шляху Nrf2 як перспективного напрямку подальших доклінічних досліджень.

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

Основні положення дисертаційної роботи було представлено на Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15–17 вересня 2022 р.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 26–28 жовтня 2022 р.), XXIII читаннях імені В.В. Підвисоцького (Одеса, 16–17 травня 2024 р.), IX Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Івано-Франківськ, 19–21 вересня 2024 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30–31 жовтня 2024 р.) та VII Науково-практичній конференції «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2025 р.).

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 11 друкованих праць, з яких – 4 статті (2 статті у фаховому журналі України категорії Б; 1 стаття у фаховому журналі України категорії А, що реферується міжнародною наукометричною базою *Scopus*; 1 стаття у іноземному періодичному виданні, що реферується міжнародною наукометричною базою *Scopus*, віднесеному до 1-го квартилю (Q1) відповідно до класифікації *SCImago Journal and Country Rank*. Окрім того, опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, одержано 1 реєстраційну картку технології.

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі.

У дисертаційній роботі Моргуна Євгена Олександровича не виявлено фактів академічного плагіату, фальсифікації даних чи інших порушень академічної доброчесності, які могли б викликати сумнів щодо самостійності проведеного ним наукового дослідження. Робота вирізняється оригінальністю викладу, а всі використані джерела належним чином процитовані та відображені в переліку літератури.

8. Оцінка структури, змісту та форми дисертації.

Рукопис дисертації Моргуна Євгена Олександровича відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами, внесеними наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019. Дисертація викладена державною мовою на 177 сторінках комп'ютерного набору, містить 35 рисунків і 6 таблиць. Структура роботи включає анотацію, вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів і методів дослідження, 4 розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що налічує 306 джерел (27 кирилицею та 279 латиницею).

У вступі стисло охарактеризовано актуальність проблеми, стан її дослідження, визначено основні невивчені питання, сформульовано мету, завдання, зазначено об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну, практичне значення роботи, а також особистий внесок здобувача.

Розділ 1 «Огляд літератури» має системний характер і відображає сучасний стан наукових уявлень щодо механізмів туморасоційованого запалення та системної запальної відповіді. Автор послідовно аналізує роль транскрипційних факторів NF-κB, AP-1 і Nrf2 у розвитку запальних, оксидативних і метаболічних порушень, а також узагальнює дані щодо використання природних і синтетичних модуляторів цих факторів у патогенетичній терапії. Огляд літератури не носить описового характеру, а має аналітичну спрямованість і логічно підводить до формулювання власних експериментальних завдань.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» детально охарактеризовано дизайн експерименту, наведено розподіл тварин на групи, описано біоетичні аспекти, методи моделювання системної запальної відповіді, введення досліджуваних препаратів, біохімічні та статистичні методи. Подані методики є сучасними, адекватними поставленим завданням і забезпечують відтворюваність результатів.

Розділ 3 присвячений аналізу впливу специфічних інгібіторів прозапальних транскрипційних факторів NF-κB і AP-1 на показники системної запальної відповіді та метаболічні параметри за умов ліпополісахарид-індукованого ендотоксикозу. Матеріал викладено послідовно, з використанням кількісного аналізу ключових маркерів запалення, оксидативного стресу та обміну речовин, що дозволяє комплексно оцінити ефекти досліджуваних препаратів.

У розділі 4 розглянуто вплив індукторів сигнального шляху Nrf2–антиоксидант-респонсивний елемент на ті самі патофізіологічні показники. Така структура дозволяє провести коректне порівняння ефектів модуляції прозапальних та цитопротекторних сигнальних шляхів і підготувати основу для подальшого аналізу їх поєднаної дії.

Розділи 5 і 6 є логічним продовженням попередніх і присвячені аналізу комбінованого впливу інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB

та AP-1 з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE. У цих розділах автором не лише показано наявність синергічних ефектів, але й виявлено випадки відсутності потенціювання або можливого антагонізму між окремими препаратами, що свідчить про критичний підхід до інтерпретації результатів і підвищує наукову цінність роботи.

Розділ 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить ґрунтовне обговорення отриманих даних у контексті сучасних наукових уявлень. Автор узагальнює результати, встановлює причинно-наслідкові зв'язки між модуляцією транскрипційних факторів і розвитком запальних та метаболічних порушень, що дозволяє сформулювати обґрунтовані теоретичні узагальнення.

Висновки є логічними, чітко сформульованими та повністю відповідають поставленим завданням і результатам дослідження.

Загалом структура дисертації є продуманою, логічно вибудованою та повністю відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії за медико-біологічним напрямом.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Моргуна Євгена Олександровича відповідає чинним вимогам щодо структури, змісту та оформлення наукових кваліфікаційних праць. У дослідженні не виявлено суттєвих недоліків, які б ставили під сумнів його наукову новизну, обґрунтованість висновків чи прикладну цінність отриманих результатів. Робота є логічно побудованою, цілісною за науковою концепцією і засвідчує високий рівень володіння експериментальними методами.

Водночас, у порядку конструктивних зауважень, дисертанту доцільно звернути увагу на такі аспекти:

1. У роботі активність NO-синтаз оцінювали за змінами концентрації нітритів (кінцевих метаболітів NO). Водночас у поширених спектрофотометричних постановках активність NOS визначають також за швидкістю окиснення НАДФН із реєстрацією зменшення оптичної щільності при 340 нм. У зв'язку з цим бажаним було б уточнення, який саме принцип покладено в основу розрахунку активності NO-синтаз у даному дослідженні та наскільки коректним є розмежування активності конститутивних і індукцйбельної ізоформ NOS у межах обраної методики.

Доцільним вважаю доповнення розділу «Матеріали та методи» формулами розрахунку активності кожної ізоформи NOS окремо (із зазначенням одиниць вимірювання, коефіцієнтів перерахунку, умов інкубації та інгібіторів/кофакторів, за допомогою яких проводили диференціацію ізоензимів), що підвищило б прозорість і відтворюваність методичного підходу.

2. У розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» відсутня узагальнювальна концептуальна схема, яка б інтегрувала отримані експериментальні результати у вигляді єдиної патогенетичної моделі. З огляду на складність взаємодії сигнальних шляхів NF-κB, AP-1 та

Nrf2– антиоксидант-респонсивний елемент, а також багатокomпонентність оцінюваних метаболічних і запальних показників, така схема суттєво підвищила б наочність узагальнень і сприяла б кращому розумінню запропонованої автором концепції комбінованої фармакологічної модуляції.

3. У тексті трапляються окремі стилістично недосконалі формулювання, які варто було б уточнити або відредагувати задля досягнення більшої наукової чіткості.

У процесі рецензування роботи виникли питання дискусійного характеру, які можуть бути корисними для наукового обговорення під час захисту:

1. Наслідком активації аргіназного шляху також може бути зростання синтезу поліамінів, Чи впевнені Ви, що це не несе небезпеки у плані стимуляції пухлинного росту?

2. Чим можна пояснити різницю у впливі бортезомібу та SR 11302 на активність аргінази, якщо обидва препарати знижують індукцибельну активність NO-синтази?

3. Який механізм дії бортезомібу та SR 11302 може лежати в основі підвищення конститутивної активності NO-синтази та антиоксидантного потенціалу крові?

10. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.

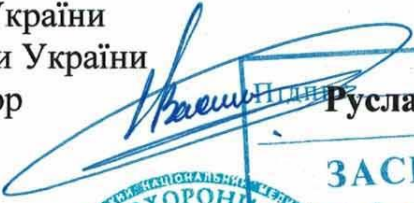
Дисертаційна робота Моргуна Євгена Олександровича за темою «Експериментальне обґрунтування поєднаного впливу протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків», яка виконана під керівництвом кандидата медичних наук, доцента Наталії Веніамінівни Соловйоврої, є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ефективності застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 у комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків.

Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, повнотою висвітлення результатів дослідження дисертація відповідає вимогам, передбаченим пунктами 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 12.01.2022 р.

№ 44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор Моргун Євген Олександрович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Президент Українського наукового товариства
патофізіологів, професор кафедри фізіології,
патологічної фізіології, медичної фізики
та інформатики Одеського національного
медичного університету МОЗ України
Заслужений діяч науки і техніки України
доктор медичних наук, професор


Руслан ВАСТЬЯНОВ
ЗАСВІДЧУЮ
Заслужений секретар Одеського
національного медичного університету
