

ВІДГУК

**рецензента доктора медичних наук, професора
НЕПОРАДИ КАРИНЕ СТЕПАНІВНИ,
завідувачки кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського
державного медичного університету, на дисертаційну роботу
Романцевої Тамари Олександрівни
«Метаболічні розлади сльозових залоз за умов формування
системної запальної відповіді та їх корекція модуляторами
специфічних факторів транскрипції»,
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона
здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»**

1. Ступінь актуальності обраної теми

За ВООЗ 300 мільйонів людей у світі мають проблеми з зором та хворобами очей. Серед частих захворювань фахівці зазначають хворобу “сухого ока”, поширеність якої серед населення коливається від 14% до 35%. Відомо, що сльозові залози є провідним джерелом водно-ліпідної мантії, що захищає ока та сприяє його трофіці. Хоча клінічно синдром сухого ока проявляється зменшенням сльозової плівки, пов'язаною з порушеннями епітелію рогівки/кон'юнктиви, дисфункцією мейбомієвих залоз і зниженням зорових функцій, останні експериментальні та клінічні дослідження вказують на наявність запалення в сльозових і мейбомієвих залозах, кон'юнктиві та рогівці. За даними літератури, в яких вивчалися фактори ризику синдрому сухого ока, встановлено, що серед них провідними є: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, подагра, пухлини, посттравматичні стресові розлади та системні захворювання, які у патогенезі мають спільні ланки з синдромом системної запальної відповіді.

Виходячи з цього, дисертаційна робота Романцевої Т.О., присвячена вивченню впливу модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах розвитку

патологічних змін у слизових залозах тварин за умов синдрому системної запальної відповіді, є актуальною та своєчасною.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

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

Дисертаційна робота Романцевої Т.О. ґрунтується на експериментах, в яких використано 42 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар масою 180–220 г, які утримувались у віварію ПДМУ. Відповідно до поставленої мети та завдань здобувачка сформувала експериментальні групи, здійснила підбір сучасних інформативних методів дослідження. Усі експерименти було проведено з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з питань біомедичної етики ПДМУ (протокол № 245 від 22.01.2026). У дисертаційній роботі використовувались методи: експериментальні – моделювання ЛПС-індукованої СЗВ, оцінка впливу специфічних і природних модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції (піролідиндитіокарбамату амонію, диметилфумарату, кверцетину та сульфорафану) на запальні та метаболічні показники в крові та слизових залозах щурів; біохімічні – спектрофотометричне визначення концентрації в сироватці крові вмісту церулоплазміну, ТБК-активних сполук, загальної активності NOS та її ізоформ, загальної активності аргінази; спектрофотометричне визначення у гомогенаті слизових залоз швидкості вироблення супероксидного аніон-радикала, загальної активності NOS та її ізоформ, активності орнітиндекарбоксилази, концентрації пероксинітритів і S-нітрозотіолів; математико-статистичні методи.

Усі результати проведених досліджень статистично опрацьовані і результати цього аналізу наведені в тексті та таблицях. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, впливають із поставлених завдань і отриманих результатів досліджень. Усі наукові публікації здобувачки – статті в наукових журналах, технологія, публікації в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, є

оригінальними і повністю відповідають вимогам до наукових публікацій здобувача ступеня доктора філософії.

3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

Отримані здобувачем наукові результати дослідження, основні положення та висновки дисертації відзначаються науковою новизною.

Романцева Т.О. доповнила наукові положення про роль синдрому системної запальної відповіді у розвитку патологічних змін в слъзових залозах тварин та на підставі цих досліджень обґрунтувала ефективність корекції шляхом впливу модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2, як штучних, так і природних.

Романцевою Т.О. встановлено, що моделювання синдрому системної запальної відповіді шляхом введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* щурам призводить до розвитку патологічних змін у слъзових залозах, про що свідчить активація індукцйбельної NO-синтази, пригнічення аргіназного та орнітиндекарбоксілазного шляху обміну L-аргініну, зростання продукції активних форм оксигена та нітрогену і порушенням антирадикального захисту. Вперше доведено, що як штучні специфічні модулятори NF-κB і Nrf2 піролідиндитіокарбамаат амонію та диметилфумарат, так і природні - кверцетин та сульфорафан володіють ефектом до відновлення обміну аргініну та пригнічення розвитку оксидативно-нітрозативного стресу у слъзових залозах за умов синдрому системної запальної відповіді.

Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені в 12 друкованих працях, 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*, 7 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, одержано 1 реєстраційну картку технології.

4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертанткою детально проведено патентно-інформаційний пошук, зроблено глибокий аналіз сучасного стану проблеми, висвітлені невирішені питання і обґрунтована доцільність визначення ролі модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у розвитку патологічних змін слизових залоз тварин за умов SIRS. Дослідження базувалось на вивченні комплексу біохімічних показників в гомогенаті слизових залоз та крові, які характеризують нітрозативний, оксидативний стрес у 42 білих щурів-самців лінії Вістар масою 220-250 г. Кількість досліджень у серіях експериментів є достатньою для обґрунтування результатів і підтвердження їх статистичної значущості, що дало авторці можливість вирішити поставлені наукові задачі. Комітетом з біоетики ПДМУ (протокол № 245 від 22.01.2026) засвідчено, що проведені дослідження відповідають міжнародним морально-етичним та правовим нормам. Висновки дисертації сформульовані на основі отриманих результатів та їх аналітичної оцінки, чітко відповідають поставленим завданням дослідження. Результати дисертації та основні положення висвітлені та обговорені у наукових публікаціях та під час фахових наукових конгресів та конференцій. В цілому наукова обґрунтованість отриманих результатів, положень та висновків дисертації не викликає сумнівів.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Упродовж виконання поставленого наукового завдання Романцева Т.О. у повній мірі та на високому рівні оволоділа методологією наукової діяльності. На етапі підготовки до планування дисертаційного дослідження здобувачка виконала патентно-інформаційний пошук, розробила план дослідження, сформулювала мету та завдання, визначила перелік необхідних методів дослідження та експериментальних моделей. У процесі виконання дослідження дисертантка оволоділа методами роботи з лабораторними тваринами, моделювання синдрому системної запальної відповіді, широким спектром біохімічних методів дослідження, методами статистичної обробки

результатів, їх інтерпретації та узагальнення, критичного обговорення із покликанням на сучасні наукові досягнення в галузі біології та медицини, навичками формулювання основних положень та висновків дисертації, підготовки та оформлення публікацій у фахових джерелах. Вищевказане дозволило здобувачці на належному науковому рівні вирішити поставлену мету та виконати усі завдання дисертаційного дослідження.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

За результатами біохімічних досліджень встановлено, що модуляція транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 є ефективною стратегією метаболічної корекції патологічних змін у сльозових залозах за умов синдрому системної запальної відповіді.

Отримані результати про вплив модуляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 можуть бути основою для розробки нових терапевтичних підходів, щодо ефективності лікування захворювань сльозових залоз у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді.

Практичне значення результатів дослідження підтверджується реєстраційною картою технології «Технологія експериментального моделювання системної запальної відповіді» (державний реєстраційний № 0625U000025).

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.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані результати дисертаційного дослідження рекомендуються до використання у лекційному матеріалі та під час проведення практичних занять при підготовці здобувачів вищої освіти на кафедрах патологічної фізіології, біохімії, фармакології, офтальмології у закладах вищої освіти, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій при вивченні механізмів розвитку патологічних змін у сльозових залозах за умов системної запальної відповіді та дії модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація викладена на 201 сторінках комп'ютерного набору, містить 40 рисунків і 8 таблиць. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 282 джерела – 39 кирилицею та 243 латиницею, додатків.

Анотація викладена українською та англійською мовами ідентично, за структурою та змістом відповідає існуючим вимогам. В анотації надані основні результати наукового дослідження, підсумована їх наукова новизна та практична цінність, наведені ключові слова. Анотація включає список наукових праць здобувачки, які відображають основні результати дисертації, додатково відображають наукові результати, засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

У вступі відображено сучасний стан наукової проблеми з акцентом на невирішені питання; наведено зв'язок з науковими програмами, планами, темами; обґрунтовано мету та завдання дослідження; описано індивідуальний внесок автора, наукову новизну та практичне значення роботи; наведено інформацію щодо апробації результатів дисертації, публікацій, структури та обсягу дисертації.

В розділі 1 огляд літератури наведений детальний аналіз сучасної наукової літератури з проблеми, описані біохімічні механізми розвитку змін у сльозових залозах за різних умов та роль транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах протекції.

Авторкою висвітлені невирішені та дискусійні аспекти проблеми, що обґрунтовують вибір дисертанткою напрямку досліджень, його конкретної мети та завдань.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» детально описані матеріали, моделі та методи дослідження, засвідчена відповідність дослідження біоетичним та морально-правовим нормам, представлено загальний дизайн дослідження. Наведено детальний опис моделі синдрому системної запальної відповіді, обґрунтовані дози та терміни введення модуляторів транскрипційних факторів NF- κ B та Nrf2, методика отримання біологічного матеріалу; біохімічні методи дослідження показників у сироватці крові та гомогенаті слюзових залоз щурів, статистичної обробки цифрового матеріалу. Застосовані авторкою методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети.

Розділи 3, 4, 5 присвячені аналізу результатів власних досліджень, ілюстровані таблицями, рисунками, графіками, які відображають експериментальні дані та їх статистичну значущість. Розділи завершуються лаконічними інформативними резюме щодо отриманих результатів із акцентом на наукову новизну та покликанням на публікації автора, у яких відображені результати розділу.

У розділі 3 «Вплив внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. Typhi* на показники запалення та оксидативного метаболізму в крові та слюзових залозах щурів» Романцева Т.О. обґрунтувала, що за умов введення ліпополісахариду *S. typhi* відбувається активації NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну в крові щурів за рахунок посилення як індукцйбельної ізоформи, так і конститутивної NOS та знижується активність аргінази. Аналогічні зміни отримані і у гомогенаті слюзових залоз щурів: активація NO-синтази, пригнічення активності аргінази і орнітиндекарбоксилази. Синдром системної запальної відповіді супроводжується значним посиленням утворення супероксидного аніон-радикала в тканинах слюзових залоз щурів NADPH-залежними електронно-транспортними системами, мітохондріальним дихальним ланцюгом і NADPH-оксидазою лейкоцитів.

У розділі 4 «Вплив специфічних модуляторів факторів транскрипції NF- κ B і Nrf2 на показники запалення та оксидативного метаболізму в крові та слюзових

залозах щурів за умов внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. Typhi*» уперше отримані фактичні результати про вплив модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) у пригнічені проявів системної запальної відповіді та оксидативного стресу в крові щурів за умов ведення *S. Typhi*. Застосування інгібітору NF-κB і активатору Nrf2 за умов SIRS сприяло достовірному зниженню активності у сироватці крові всіх ізоформ NO-синтази. За цих умов ефективно знижується у тканинах слюзових залоз тварин продукція супероксидного аніон-радикала. Введення інгібітору NF-κB і активатору Nrf2 на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді сприяє достовірному зниженню загальної активності NO-синтази в гомогенаті слюзових залоз, за рахунок пригнічення індукбельної ізоформи ферменту, попереджає розвиток нітрозативного стресу, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту пероксинітриту. Романцева Т.О. резюмує, що диметилфумарат має незначні переваги перед піролідиндитіокарбаматом амонію запобігати розвитку оксидативно-нітрозативного стресу у слюзових залозах щурів за умов введення ліпополісахариду *S. Typhi*.

У розділі 5 «Вплив природних модуляторів факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 на показники запалення та оксидативного метаболізму в крові та слюзових залозах щурів за умов внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. Typhi*» Романцева Т.О. доводить, що використання природних модуляторів NF-κB і Nrf2 кверцетину та сульфорафану є перспективним напрямком у створенні нових протизапальних і цитопротекторних засобів з найкращим профілем безпеки для використання в умовах синдрому системної запальної відповіді, зокрема на слюзові залози тварин. Кверцетин і сульфорафан знижують надмірне утворення NO через іNOS, стимулюють сNOS-залежний фізіологічний синтез NO, і активують аргіназний/орнітиндекарбоксилазний шлях репаративного метаболізму, пригнічують розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у гомогенаті слюзових залоз за умов SIRS, що думку, Романцевої Т.О. відкриває перспективу їх застосування в терапевтичній корекції запально-метаболічних розладів в екзокринних залозах.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» Романцева Т.О. пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про її високий фаховий рівень та набуті компетенції науково-дослідної роботи. Розділ завершується розробленою автором, інформативною концептуальною схемою, яка ілюструє патогенез участі модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 в механізмах розвитку патологічних змін в слизових залозах тварин, логічно підводить до висновків дисертації. У висновках, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані авторкою закономірності, які одночасно підтверджені окремими цифровими даними.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Дисертаційна робота Романцевої Т.О. за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Недоліків, які б істотно зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає.

Запитання для дискусії.

1. Які механізми реалізує диметилфумарат у слизових залозах щурів за умов синдрому системної запальної відповіді відновлювати активність аргінази до фізіологічного рівня порівняно з піролідиндитіокарбаматом амонію?
2. Поясніть за рахунок чого індуктори Nrf2 диметилфумарат і сульфорафан не лише пригнічують у слизових залозах щурів за умов введення ліпополісахариду *S. Typhi* індукцибельну NO-синтазу але й активують у них конститутивні ізоформи цього ферменту?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У дисертаційній роботі Романцевої Тамари Олександрівни не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання здобувачкою представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел. При комп'ютерній експертизі програмним

засобом «Антиплагіатна інтернет-система StrikePlagiarism» електронного примірника дисертації Романцевої Т.О. та наявних за її темою публікацій академічного плагіату не виявлено. Текст дисертації є оригінальним, наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноживаними фразами.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Романцевої Тамари Олександрівни на тему: «Метаболічні розлади сльозових залоз за умов формування системної запальної відповіді та їх корекція модуляторами специфічних факторів транскрипції», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною, самостійно виконаною кваліфікаційною науковою працею, в якій викладені нові науково-обґрунтовані результати, положення та висновки, що в сукупності вирішують актуальну науково-практичну задачу - встановлення ролі модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у патогенезі ушкодження сльозових залоз тварин за умов синдрому системної запальної відповіді шляхом введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*.

Результати дисертації, основні положення, висновки та практичні рекомендації мають важливе теоретичне та практичне значення для сучасної біології та медицини, насамперед для фахівців з патологічної фізіології, біохімії, фармакології, офтальмології.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам 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 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507 та оформлена відповідно до наказу МОН

України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Романцева Т.О. заслуговує на присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

завідувач кафедри біологічної
та біоорганічної хімії
Полтавського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Каріне НЕПОРАДА