

## **РЕЦЕНЗІЯ**

рецензента Непоради Каріне Степанівни  
доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри біологічної  
та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету  
на дисертацію, що подається на здобуття  
наукового ступеня доктора філософії 222-Медицина

**Таран Олени Василівни**

«Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі  
хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої  
системної запальної відповіді»

### **1. Актуальність теми.**

Провідну роль у патогенезі хірургічної травми відіграє системна запальна відповідь (СЗВ), яка у тяжких випадках призводить до розвитку синдрому, відомому як SIRS та у деяких пацієнтів може викликати розвиток синдрому поліорганної недостатності та смерть, що становить близько 8 млн осіб щорічно. Роль редоксчутливих транскрипційних факторів у механізмах патологічних змін, що розвиваються внаслідок хірургічної травми, практично не з'ясована. Відсутні роботи, пов'язані з вивченням можливості корекції синдрому системної запальної відповіді та післяопераційних розладів метаболізму з застосуванням модуляторів NF-κB та системи Keap1 / Nrf2 / ARE, що обґрунтовує доцільність і своєчасність цього дослідження. Таран О.В. встановила закономірності дії модуляторів транскрипційних чинників NF-κB амонію піролідіндітіокарбамату та кверцетину на показники системної запальної відповіді, розвитку окисно-нітрозативного стресу.

### **2. Зв'язок теми дисертації з плановими науковими дослідженнями та науковими програмами.**

Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувачка є співвиконавицею тем.

### **3. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

Таран О.В. доведено, що хірургічна травма (лапаротомія) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується збільшенням концентрації кортизолу в плазмі крові, зростанням рівня ЛПДНЩ та триацилгліцеролів, вірогідним зменшенням конститутивної ізоформи NO-синтази в крові щурів, зростанням у тканинах тонкої кишки продукції супероксидного аніон-радикалу різними джерелами, концентрації пероксинітритів, вільного оксипроліну та сіалових кислот. Введення піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєднаної дії лапаротомії і SIRS значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові та вміст церулоплазміну в сироватці крові. Вперше встановлено, що розвиток гіперглікемії та порушень ліпідного спектру крові, а також зростання показників оксидативно-нітрозативного стресу (в крові та тканинах тонкої кишки) та підвищення катаболізму колагенових білків і сіалоглікопротеїнів (в тканинах тонкої кишки) після лапаротомії на тлі SIRS пов'язані з позитивним регуляторним впливом NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Вперше виявлено, що введення кверцетину порівняно з модуляторами NF-κB та Nrf2 за умов лапаротомії на тлі SIRS ефективно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові, вміст холестеролу ЛПДНЩ та триацилгліцеролів у сироватці крові, концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів; порівняно з диметилфумаратом кверцетин здатний у більшій мірі обмежувати колагеноліз у тканинах тонкої кишки щурів.

#### **4. Теоретичне та практичне значення роботи.**

У дисертаційній роботі запропоновано нові підходи до прогнозування патологічних змін у післяопераційному періоді шляхом оцінки показників хірургічного стресу, системної запальної відповіді, оксидативно-нітрозативного стресу та стану біополімерів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини.

Результати дослідження дозволяють рекомендувати водорозчинну форму кверцетину (корвітин) для подальшого дослідження як перспективний засіб профілактики системних ускладнень при хірургічних втручаннях, зокрема, за умов хронічного низькоінтенсивного запалення з ознаками системної запальної відповіді.

Нововведення «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» внесено у «Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я» (вип. № 8, 2022 р., реєстр. № 155/8/22). Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (цикл «Загальна патофізіологія в клінічній медицині для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів»).

#### **5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дослідження були проведені на 56 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г, які розподілені на 8 груп. Таран О.В. використала експериментальні (відтворення моделей хірургічної травми та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді, оцінка впливу модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B та Nrf2 на метаболічні показники в організмі щурів за умов експерименту), біохімічні (оцінка за умов експерименту показників, що характеризують хірургічний стрес, системну запальну відповідь, вуглеводний і ліпідний метаболізм, систему оксиду азоту та пероксидне окиснення ліпідів у крові, а також оксидативно-нітрозативний стрес та деполімеризацію біополімерів сполучної тканини у гомогенаті тонкої кишки щурів) та математико-статистичні методи дослідження.

#### **6. Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена на 192 сторінках комп'ютерного набору, містить 3 таблиці та 47 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку

використаних джерел, який містить 247 джерел – 44 кирилицею та 203 латиницею, додатків.

## **7. Характеристика розділів роботи.**

У вступі обґрунтовано актуальність теми дослідження, вказаний зв'язок з науково-дослідною темою кафедри. Таран О.В. сформулювала мету та завдання дослідження, визначила наукову новизну та практичне значення роботи. У вступі також наведена інформація про особистий внесок здобувача, апробацію дисертації, кількість публікацій за темою дисертації. У цьому розділі відображена сутність, значущість, і стан наукової задачі, обґрунтована необхідність проведення дослідження за темою роботи.

В огляді літератури Таран О.В. описала наслідки негативної дії на організм людини та тварин синдрому системної запальної відповіді та абдомінального хірургічного втручання і стан розробки методів профілактики та корекції порушень, які виникають внаслідок дії таких факторів. Проведений аналіз літератури дозволив здобувачки чітко сформулювати мету та завдання дослідження, визначити методи та шляхи вирішення наукового завдання.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» наданий опис експериментальних тварин та їх розподілу на групи. Також у розділі наведений детальний опис методів, використаних у дослідженні: експериментальних, біохімічних та статистичних.

У власних розділах дослідження: розділ 3. Метаболічні розлади в організмі щурів після нанесення абдомінальної хірургічної травми (лапаратомії) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді, розділ 4. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF- $\kappa$ B і Nrf2 на метаболізм в організмі щурів у після нанесення абдомінальної хірургічної травми (лапаратомії) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді, Таран О.В. представила фактичний матеріал отриманих результатів дослідження та наукове підґрунтя для отримання висновків. У розділі 5. «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», здобувачка проаналізувала та співставила отримані результати з науковими джерелами сучасної літератури. Зауважень до розділів не має.

## **8. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.**

Результати дослідження опубліковано в 13 друкованих працях, з яких 3 статті у фахових журналах України, у тому числі 1 у журналі, що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”, 9 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 1 нововведення, внесене у «Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я».

**9. Дотримання принципів академічної доброчесності.** Полтавський державний медичний університет має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Полтавському державному медичному університеті текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Таран Олени Василівни «Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» не містить виявлених текстових та інших запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами. Виходячи із вищевикладеного, здобувачка у своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

## **10. Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження.**

1. Відсутні контрольні групи тварин на введення піролідиндитіокарбамату амонію, диметилфумарату, кверцетину.
2. У розділі «Матеріали та методи дослідження» надали методику визначення концентрації ліпопротеїнів високої щільності, а методика за якою визначали ЛПНЩ і ЛПДНЩ відсутня.

Виявлені недоліки не зменшують актуальності, наукової новизни, теоретичної і практичної цінності роботи. Вони є не принциповими.

При рецензуванні дисертації виникли наступні запитання дискусійного характеру:

1. Застосування піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов лапаротомії на тлі SIRS значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові. Пояснить за рахунок чого?
2. Застосування інгібітору активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді знижує активність iNOS та підвищує активність її конститутивних ізоформ в крові щурів. Обґрунтуйте можливі механізми впливу.
3. Який з використаних Вами модуляторів та кверцетин більш ефективно запобігав підвищеному катаболізму колагенових і неколагенових білків тонкої кишки за умов лапаротомії на тлі SIRS та на підставі яких механізмів?

#### **11. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Таран Олени Василівни «Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», яка виконана під керівництвом кандидата медичних наук, доцента Соловйової Наталії Веніамінівни, є самостійним, завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані дані, які мають велике теоретичне та практичне значення для медицини та вирішують важливу наукову задачу – визначення ролі редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах метаболічних розладів у організмі щурів за умов експериментальної хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота Таран Олени Василівни за актуальністю, об'ємом, адекватними методами дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає пп. 10, 11 “Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 року № 167

щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» і може бути подана до офіційного захисту.

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

К.С. Непорада

Підпис засвідчую,  
вчений секретар  
Полтавського державного медичного університету



В.Л. Філатова