

ВІДГУК

рецензента доктора медичних наук, професора

НЕПОРАДИ КАРИНЕ СТЕПАНІВНИ,

завідувачки кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного

медичного університету, на дисертаційну роботу

МОРГУНА ЄВГЕНА ОЛЕКСАНДРОВИЧА

«Експериментальне обґрунтування поєднаного впливу протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF- κ B та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми

Онкологічна патологія на сьогодні входить до числа важливих медичних і соціально-економічних питань, які потребують посиленої уваги. За даними провідних дослідників, рівень смертності від злоякісних новоутворень у світі за останні сто років перемістився з десятого на друге місце, поступаючись лише смертності від хвороб системи кровообігу. Щороку на планеті з'являється до 10 млн. нових пацієнтів з онкологічною патологією і, за прогнозами, до 2030 року їх кількість зросте ще на 45 %. Україна з цієї патології має подібні до світових тенденції, причому за темпами поширення раку посідає друге місце в Європі. За останні 10 років щорічно понад 160 тис. українців стають онкологічними хворими, близько 90 тис. помирають від раку, в тому числі близько 30 % - протягом року після встановлення діагнозу.

Вперше зв'язок між запаленням і пухлинним ростом припустив Рудольф Вірхов у середині XIX століття, ґрунтуючись на спостереженнях, що рак виникає в місцях хронічного запалення, і що надлишкова кількість запальних клітин спостерігається у біоптатах пухлин. Останнім часом встановлено тісний зв'язок між хронічним запаленням і розвитком пухлини. Пухлино-асоційоване запалення розглядається як провідний фактор злоякісних пухлин та їх метастазування. На підставі аналізу

сучасних літературних джерел доведено провідну роль NF-κB та AP-1 у розвитку синдрому системної запальної відповіді та злоякісних пухлин. Застосування інгібіторів NF-κB і AP-1 як нових протипухлинних засобів має фармакотерапевтичну перспективу, тому розуміння цих процесів може бути підґрунтям у розробці нових стратегій лікування пухлин, які спрямовані на підтримку імунної системи та зменшення запальної відповіді, що підвищить ефективність імунно-, хіміо- та радіотерапії.

Виходячи з цього, дисертаційна робота Моргуна Є.О., присвячена з'ясуванню ефективності комбінованого застосування інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами сигналізу Nrf2–ARE як засобів корекції синдрому системної запальної відповіді та її наслідків, 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). Здобувач є співвиконавцем теми.

Дисертаційна робота Моргуна Є.О. ґрунтується на експериментах, в яких використано 70 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар, які утримувались у віварію ПДМУ. Відповідно до поставленої мети та завдань здобувач сформував 10 експериментальних груп, здійснив підбір сучасних інформативних методів дослідження. Усі експерименти було проведено з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з питань біомедичної етики ПДМУ (протокол № 240 від 20.08.2025р.). У дисертаційній роботі використовувались методи: *експериментальні* – моделювання LPS-індукованої СЗВ, оцінка окремого та поєднаного впливу протипухлинних засобів бортезомібу (інгібітора NF-κB) і SR 11302 (інгібітора AP-1) та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE (диметилфумарату та кверцетину) на метаболічні показники в крові щурів; *біохімічні* – спектрофотометричне визначення концентрації в сироватці крові маркера СЗВ (церулоплазміну), активності конститутивних та індукцибельного ізоферментів NOS і

аргінази, вмісту вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-активних сполук), концентрації глюкози та ліпідного спектру крові); *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 здобувача – 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

Моргун Є.О. вперше в експерименті обґрунтував ефективність застосування інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB (бортезомібу) та AP-1 (SR 11302) окремо і в комбінації з індукторами сигналіngu Nrf2–ARE (диметилфумаратом і кверцетином) в умовах синдрому системної запальної відповіді індукованої ліпополісахаридом.

Вперше показано, що комбінована корекція бортезомібом, SR11302 з диметилфумаратом, кверцетином забезпечує синергічну протизапальну та антинітрозативну дію за рахунок зменшення активності індукцибельної NO-синтази, підвищення активності конститутивних NO-синтаз та загальної аргінази, а також запобігання пероксидного окиснення ліпідів у крові тварин з синдромом системної запальної відповіді.

Автором вперше встановлено, що поєднання бортезомібу, SR11302 з диметилфумаратом, кверцетином сприяє нормалізації глікемії та ліпідного профілю, зокрема зниженню вмісту триацилгліцеролів і холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності, підвищенню вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності.

Отримані дані дістали подальшого розвитку щодо участі редокс-чутливих сигнальних шляхів NF-κB/AP-1 та Nrf2–ARE у патогенезі синдрому системної запальної відповіді та обґрунтовують доцільність їхньої комплексної фармакологічної модуляції.

Результати дослідження опубліковано в 10 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*. Окрім того, опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій.

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

Моргуном Є.О. детально проведено патентно-інформаційний пошук, зроблено глибокий аналіз сучасного стану проблеми, висвітлені невирішені питання і обґрунтована доцільність комбінації модуляторів транскрипційних факторів у патогенезі системної запальної відповіді. Дослідження базувалось на вивченні комплексу біохімічних показників в крові, які характеризують системну запальну відповідь, оксидативно-нітрозативний стрес, показники ліпідного і вуглеводного обмінів у 70 щурах 10 експериментальних груп. Кількість досліджень у серіях експериментів є достатньою для обґрунтування результатів і підтвердження їх статистичної значущості, що дало автору можливість вирішити поставлені наукові задачі. Комітетом з біоетики ПДМУ (протокол № 240 від 20.08.2025р.) 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 Моргун Є.О. у повній мірі та на високому рівні оволодів методологією наукової діяльності. На етапі підготовки до планування дисертаційного дослідження здобувач виконав патентно-інформаційний пошук, розробив план дослідження, сформулював мету та завдання, визначив перелік необхідних методів дослідження та експериментальних моделей. У процесі виконання дослідження дисертант оволодів методами роботи з лабораторними тваринами, моделювання 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 здобувачу на належному науковому рівні вирішити поставлену мету та виконати усі завдання дисертаційного дослідження.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Отримані результати доповнюють патогенез патологічних змін за умов системної запальної відповіді на тлі введення інгібіторів та індукторів транскрипційних факторів, зокрема, бортезомібу, SR11302, диметилфумарової кислоти та кверцетину.

Отримані результати можуть бути використані для обґрунтування доцільності використання протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF- κ B (бортезомібу) та AP-1 (SR 11302) у поєднанні з індукторами сигналіngu Nrf2–ARE (диметилфумаратом або кверцетином) для корекції синдрому системної запальної відповіді та її наслідків.

Одержані дані розширюють уявлення про молекулярні механізми дії цих речовин та їхню взаємодію в умовах оксидативного і нітрозативного стресу, порушення вуглеводного та ліпідного обмінів за умов синдрому системної запальної відповіді. Запропоновані комбінації модуляторів демонструють більш виражений ефект у зниженні прозапальних маркерів, корекції метаболізму L-аргініну, нормалізації вуглеводного та ліпідного метаболізму, а також пригніченні

пероксидного окиснення ліпідів порівняно з монокорекцією. Це створює підґрунтя для подальшої розробки комбінованих підходів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та пов'язаних з нею метаболічних порушень, зокрема за умов пухлинного росту.

Одержано реєстраційну картку технології (РКТ) «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, онкології у закладах вищої освіти, в роботі навчальних та науково-дослідних лабораторій при вивченні механізмів розвитку системної запальної відповіді.

8. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація викладена на 177 сторінках комп'ютерного набору, містить 35 рисунків і 6 таблиць. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 306 джерел – 27 кирилицею та 279 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 здобувача, 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 туморасоційованого запалення та системної запальної відповіді, описані механізми розвитку, патогенетична роль модуляції транскрипційних факторів для попередження наслідків.

Автором висвітлені невирішені та дискусійні аспекти проблеми, що обґрунтовують вибір дисертантом 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 системної запальної відповіді, обґрунтовані дози введення бортезомібу, SR 11302, диметилфумарату та кверцетину; методика отримання біологічного матеріалу; біохімічні методи дослідження показників у сироватці крові, статистичної обробки цифрового матеріалу. Застосовані автором методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти визначеної мети.

У розділі 3 «Вплив протипухлинних засобів – специфічних інгібіторів прозапальних транскрипційних факторів на метаболічні показники в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» Моргун Є.О.

обґрунтував, що відтворення ЛПС-індукованої системної запальної відповіді активує оксидативно-нітрозативний стрес та суттєво порушує вуглеводний і ліпідний метаболізм. Застосування бортезомібу та SR 11302 за умов експерименту знижує активність iNOS, збільшує активність cNOS, знижує активність ПОЛ і підвищує антиоксидантний потенціал крові, зниження вміст холестеролу ЛПДНЩ і триацилгліцеролів порівняно з групою SIRS без корекції.

У розділі 4 «Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на метаболічні показники в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» уперше отримані фактичні результати про застосування диметилфумарату та кверцетину за умов SIRS та доведено зниження активності iNOS та збільшення активності cNOS, пригнічення ПОЛ, нормалізації глікемії та ліпідного профілю.

У розділі 5 «Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на метаболічні показники в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» Моргун Є.О. обґрунтував, що поєднане інгібування редокс-чутливого транскрипційного фактора NF-κB та активація сигналігну Nrf2–ARE демонструють виражений протизапальний ефект, про що свідчить нормалізації вмісту церулоплазміну за умов SIRS. Комбіноване введення бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином більш ефективно знижує активність NOS, ніж монокорекція, що вказує на синергічну дію препаратів на нітрозативний стрес. Введення бортезомібу з кверцетином або диметилфумаратом на тлі синдрому системної запальної відповіді запобігало активації ПОЛ, гіперглікемії та знижувало рівень холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності.

У розділі 6 «Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на метаболічні показники в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» Моргун Є.О. довів, що комбіноване введення SR 11302 з диметилфумаратом або кверцетином забезпечує більш ефективне зниження загальної NO-синтазної активності за рахунок пригнічення iNOS порівняно з монокорекцією. Поєднане застосування SR 11302 із диметилфумаратом та кверцетином на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді сприяє зменшенню вмісту холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та

триацилгліцеролів в сироватці крові щурів порівняно з монокорекцією. Комбінація SR 11302 та кверцетину сприяє нормалізації вмісту глюкози в сироватці крові та зростанні вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності порівняно з окремим введенням цих речовин.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» Моргун Є.О. пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про його високий фаховий рівень та набуті компетенції науково-дослідної роботи.

У висновках, які повністю відповідають меті і завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані автором закономірності, які одночасно підтверджені окремими цифровими даними. Завершують рукопис додатки до дисертаційного дослідження, які містять такі компоненти, як перелік опублікованих здобувачем наукових праць, наводиться список наукових форумів, акти впровадження.

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

Дисертаційна робота Моргуна Є.О. за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Суттєвих недоліків, які б істотно зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає. Але, є незначні: невдалі вислови: «глибше пригнічення...», «метаболічна дезорганізація», «метаболічна дисфункція»; за сучасною термінологією спиртів краще «холестерол», «триацилгліцероли»; не обґрунтовано тривалість введення модуляторів – останній тиждень моделювання SIRS.

Запитання для дискусії. 1. Які механізми реалізує кверцетин, що сприяє збільшенню вмісту холестеролу альфа-ліпопротеїнів за умов синдрому системної запальної відповіді?

2. Гіпотетично, виходячи з результатів Ваших досліджень і відомостей у сучасній літературі, яка комбінація використаних Вами модуляторів була б більш ефективною для подальшого до клінічного дослідження терапії SIRS та тлі неопластичного синдрому?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

У дисертаційній роботі Моргуна Є.О. не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання здобувачем 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 Моргуна Є.О. та наявних за його темою публікацій академічного плагіату не виявлено. Текст дисертації є оригінальним, наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на наукову літературу та загальноновживаними фразами.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Моргуна Євгена Олександровича на тему: «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», 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 – експериментальне обґрунтування ефективності комбінованого застосування інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами сигналінгу Nrf2–ARE як коректорів синдрому системної запальної відповіді та її наслідків.

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, онкології.

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 Моргун Євген Олександрович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 Медицина.

Рецензент:

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

Каріне НЕПОРАДА

Підпис засвідчую, секретар вченої ради Полтавського державного медичного університету,
доцент Філатова В.Л.

