

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Швайковської Олени Олегівни на тему:  
«Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження  
слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної  
відповіді», подану до захисту на здобуття ступеня доктора філософії за  
спеціальністю 222 «Медицина»

**1. Актуальність обраної теми дисертації.** В останні роки істотно розширилися уявлення щодо ролі системної запальної відповіді (СЗВ) у патогенезі різних захворювань. Якщо раніше вважалося, що СЗВ є реакцією на патогенні чинники дуже великої інтенсивності (надзвичайні подразники), такі як травматична та опікова хвороба, ішемія/реперфузія, тяжка інфекційна патологія та ін., що супроводжуються розвитком синдрому системної запальної відповіді (SIRS), то зараз з'явилося достатньо доказів того, що СЗВ може викликатися дією звичайних подразників, які викликають так зване хронічне дифузне запалення низької інтенсивності ("low-grade inflammation").

Нині відомо, що при СЗВ активуються сигнальні шляхи редоксчутливих факторів транскрипції – ядерного чинника капа В (NF-κB), активаційного протеїну (AP-1), сигнального трансдуктора й активатора транскрипції 3 (STAT-3) у макрофагах, лімфоцитах, адипоцитах та деяких інших клітинах. Унаслідок цього виділяється низка цитокінів, що призводить до продукції гострофазних протеїнів.

Нещодавно було виявлено зв'язок захворювань, розвиток яких супроводжується СЗВ, з дисфункцією слинних залоз (СЗ), зокрема, розвитком гіпосалівації.

Проте роль редоксчутливих факторів транскрипції у порушеннях структури та функції СЗ на тлі розвитку ліпополісахарид-індукованої СЗВ до цього часу залишається нез'ясованою, що доводить актуальність і перспективність дисертаційного дослідження.

## **2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів.**

Дисертація виконана згідно плану НДР Полтавського державного медичного університету МОЗ України, кафедри патофізіології. Комплексні теми: «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації №0114U004941) та «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Дисертантка є співвиконавицею цих тем.

Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних експериментальних, біохімічних та математико-статистичних методів дослідження.

Для експериментальних досліджень використано 50 білих щурів лінії «Вістар» масою 180-230 г. Досліди на тваринах проводили згідно з вимогами гуманного ставлення до них.

Авторкою представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики дослідження, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Статистичне опрацювання даних проведено в повному обсязі.

Дисертацію побудовано за класичною схемою. Вона 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 326 джерел – 122 кирилицею та 204 латиницею, додатків. Більшість робіт виконано в останні 15 років, отже, робота є сучасною.

**Характеристика змісту роботи.** Анотація оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, наведено список праць, у яких опубліковано наукові результати дисертації.

Огляд літератури, викладений на 20 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. У цьому розділі висвітлено сучасні уявлення щодо молекулярних механізмів впливу СЗВ на метаболізм і функцію СЗ ссавців. Зокрема, розглядаються сучасні уявлення про СЗВ та механізми пошкодження СЗ людини та тварин на її тлі, а також щодо ролі NF-κB у механізмах розвитку СЗВ та патології СЗ, та ролі системи Nrf2/антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі СЗВ та ушкодження СЗ. Видно, що авторка здатна кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел щодо свого наукового напрямку. Виділені основні проблеми, що недостатньо вивчені. Дисертантка виявила свою ґрунтовну обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота.

Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Розділ 2 (матеріали і методи досліджень) викладено повно. Результати наукових досліджень підлягали статистичному опрацюванню за допомогою наведених автором стандартних методів.

Розділ 3 присвячений вивченню впливу тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на маркери пошкодження тканин піднижньощелепних СЗ щурів, зокрема, на продукцію в них активних форм кисню та азоту, показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, маркери деструкції сполучної тканини та ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних СЗ щурів.

Розділи 4 та 5 висвітлюють результати впливу інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора системи Nrf2/антиоксидант-респонсивний елемент епігалокатехіну-3-галату на зазначені вище маркери пошкодження тканин піднижньощелепних СЗ щурів.

Розділ 6 присвячений вивченню впливу водорозчинної форми кверцетину – біофлавоноїду, що поєднує властивості інгібітора NF-κB та індуктора системи Nrf2/антиоксидант-респонсивний елемент, на механізми пошкодження тканин піднижньощелепних СЗ щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої СЗВ.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» подано професійний аналіз та синтез даних, наведених в попередніх розділах роботи. Обговорення результатів дозволило автору підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обґрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

**Новизна дослідження та одержаних наукових результатів.** Без сумніву, робота має наукову новизну, яка полягає у тому, що авторкою вперше доведено роль NF-κB та сигнального шляху Nrf2/антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі окисно-нітрозативного стресу у СЗ при відтворенні ліпополісахарид-індукованої СЗВ. Застосування за цих умов інгібітора ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора Nrf2 епігалокатехін-3-галату та водорозчинної форми кверцетину обмежує у тканинах піднижньощелепних СЗ ознаки окисно-нітрозативного стресу, зокрема, генерацію супероксидного аніон-радикала, зменшує у них активність індукцибельної ізоформи NO-синтази, знижує вміст пероксинітриту та концентрацію вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, збільшує антиоксидантний потенціал, супероксиддисмутазну та каталазну активність, що супроводжується покращенням функціонального стану СЗ (зростає активність α-амілази). Авторкою вперше показано, що застосування наведених модуляторів транскрипційних факторів обмежує деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних СЗ (колагену, протеогліканів та глікопротеїдів).

**Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.** Практична значимість полягає у тому, що були встановлені закономірності метаболічних порушень СЗ за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої СЗВ. Одержані дисертанткою результати обґрунтовують доцільність застосування модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2, як засобів попередження та терапії запально-дистрофічних захворювань СЗ на тлі СЗВ.

Авторкою разом зі співавторами запропоновано «Спосіб експериментального моделювання системної запальної відповіді» (патент України на корисну модель № 128236) та «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» (патент України на корисну модель № 131230).

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрах патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедрі загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** За темою дисертації опубліковано 20 друкованих праць, з яких 4 статті у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі, виданому в країні СС (Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою "Scopus", 13 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 2 патенти України на корисну модель. У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертації апробовано на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях.

**3. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації.** Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:

1. У літературних джерелах повідомляється, що епігалокатехін-3-галат, окрім здатності активувати транскрипційний фактор Nrf2, може певною мірою пригнічувати NF-κB, але такий його вплив доцільно було б відобразити на концептуальній схемі участі редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі ураження СЗ за умов ліпополісахарид-індукованої СЗВ (рис. 7.2).

2. Зустрічаються поодинокі не зовсім вдалі вирази, граматичні та стилістичні помилки.

Зазначені недоліки та зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

У порядку дискусії хотілося би почути від авторки пояснення на такі питання:

1. З якою метою Ви акцентуєте увагу саме на редоксчутливому характері транскрипційного фактора NF-κB? Адже при введенні ліпополісахариду ніяких змін редокс-потенціалу не потрібно. Активуючий сигнал буде надходити від Толл-подібних рецепторів.

2. Як Ви верифікували розвиток СЗВ при введенні ліпополісахариду та в чому полягала саме Ваша участь у розробці цієї корисної моделі?

3. Де вогнище первинної альтерації при відтворенні запропонованої Вами моделі системної запальної відповіді?

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

Дисертаційна робота Швайковської Олени Олегівни на тему: «Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» є завершеною науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачкою досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме з'ясування участі редоксчутливих факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 у патогенезі ушкоджень

піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стало зрозумілим, що здобувачка набула достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у галузі дослідницької діяльності, оволоділа методологією наукової та педагогічної діяльності, здійснила власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином, дисертаційна робота Швайковської Олени Олегівни повністю відповідає «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 № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022), щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент –  
проректор з науково-педагогічної роботи  
та питань розвитку, професор кафедри  
медичної біології та фізики, мікробіології,  
гістології, фізіології та патофізіології  
Чорноморського національного університету  
імені Петра Могили МОН України,  
доктор медичних наук, професор

 М.О. Клименко

*Дякую М.О. Клименко за висловлену  
Панасевич*

