

РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук, професора Єрошенко Галини Анатоліївни, завідувачки кафедри біології Полтавського державного медичного університету МОЗ України на дисертаційну роботу Швайковської Олени Олегівни „Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді”, яка подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми дисертації. Дослідження останніх років вказують на суттєві прояви змін в структурі слинних залоз, пов'язані з їх чутливістю до дії системних патогенних чинників, причиною яких є тісний взаємозв'язок залоз з іншими відділами травлення та органами серцево-судинної і видільної систем. Ряд соматичних захворювань, розвиток яких включає як ланку патогенезу системну запальну відповідь, призводять до порушень в будові слинних залоз та виконання ними своїх функцій.

Багато публікацій вказують на зв'язок хірургічної патології різної локалізації з розвитком патології слинних залоз. Деякі клініцисти, на наш погляд, недооцінюють роль гуморальних чинників у розвитку патології слинних залоз при захворюваннях внутрішніх органів, зокрема ефекторів системної запальної відповіді та вважають, що розвиток даного процесу є наслідком подразнення інтерорецепторів.

На сьогоднішній день залишаються недостатньо з'ясованими закономірності порушення структури та функцій слинних залоз на тлі розвитку системної запальної відповіді, індукованої ліпополісахаридами, що є характерним для низки захворювань органів системи травлення.

Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що на сучасному етапі розвитку стоматології не достатньо дослідженою є роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов системної запальної відповіді, індукованої введенням ліпополісахаридів.

Вирішення даного питання дасть можливість розширити вибір можливостей попередження та лікування розладів слинних залоз, а також інших залежних від їх стану органів при розвитку системної запальної відповіді як компонента патогенезу багатьох захворювань, що матиме велике значення в вирішенні проблем у практиці стоматології, внутрішньої медицини, ендокринології, хірургії, реаніматології тощо.

Зважаючи на вище викладене, проведене Швайковською О.О. наукове дослідження по з'ясуванню ролі редоксчутливих факторів транскрипції (NF- κ B, Nrf2) у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді з використанням експериментальних, біохімічних та математико-статистичних методів, є актуальним і таким, що повністю відповідає запитам теоретичної та практичної медицини.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планових науково-

дослідних тем Полтавського державного медичного університету МОЗ України (до реорганізації – Української медичної стоматологічної академії) «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).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертація Швайковської О.О. виконана на високому методичному та науковому рівні. Автор використав інформативні методи досліджень: експериментальні, біохімічні та математико-статистичні. Мета і завдання, які поставлені для її досягнення, сформульовані чітко і цілком реалізовані у викладених результатах власних досліджень і висновках.

Дисертант послідовно і логічно виклав встановлені факти, підтвердив їх ілюстративним та цифровим матеріалом, що сукупно є доказово-документальним підтвердженням проведених досліджень, полегшують сприйняття матеріалу, підкреслюють високу ступінь обґрунтованості дисертаційних положень, формують уяву щодо ролі редоксчутливих факторів транскрипції (NF-κB, Nrf2) у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Достовірність отриманих результатів базується на дослідженні достатньої кількості матеріалу: експеримент виконаний на 50 білих щурах лінії «Вістар». Робота виконана з дотриманням вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006 р.), Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 200 від 16.12.2021 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Вміст наукової роботи з її обґрунтуванням та кількістю ілюстративного матеріалу є достатніми для узагальнень і висновків, що містяться в рукописі дисертації. Висновки і практичні рекомендації логічно базуються на основних положеннях роботи та відповідають поставленим завданням дисертаційного дослідження.

Таким чином, є всі підстави стверджувати, що автором досягнуто мети роботи - з'ясовано роль редоксчутливих факторів транскрипції (NF-κB, Nrf2) у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Автором уперше виявлено, що відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді порушує авторегуляцію рівня NO в піднижньощелепних слинних

залоз (СЗ), що підтверджується одночасним збільшенням вмісту активних форм нітрогену NO-синтазним (при зменшенні активності ферменту конкурентного неокисного шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази) і нітрат- / нітритредуктазним компонентами циклу NO.

Вперше становлено, що застосування наведених модуляторів транскрипційних факторів обмежує деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних СЗ (колагену, протеогліканів та глікопротеїдів).

Дисертантом вперше показано, що моделювання LPS-індукованої системної запальної відповіді супроводжується надмірною деполімеризацією біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз (колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів) та доведено роль NF-κB та сигнального шляху Nrf2 / ARE у патогенезі окисно-нітрозативного стресу у СЗ при відтворенні LPS-індукованої системної запальної відповіді.

Патентами на корисну модель підтверджена пріоритетність дисертаційної роботи автора.

Практичне значення результатів дослідження. Швайковською О.О. розроблено нові підходи до прогнозування розвитку функціонально-метаболических розладів СЗ за умов системної запальної відповіді шляхом оцінки показників окисно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу.

Результати досліджень обґрунтовують доцільність застосування модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2, як засобів попередження та терапії запально-дистрофічних захворювань СЗ на тлі системної запальної відповіді.

Дисертантом 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 ім. І.Я. Горбачевського, Харківського національного медичного університету.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Дисертант достатньо висвітлив результати дослідження в 20 друкованих працях, з яких 4 статті у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі, виданому в країні ЄС (Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”, 13 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 2 патенти України на корисну модель.

Результати дисертації апробовані на міжнародних, всеукраїнських науково-практичних конференціях: X науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Багаторівнева

профілактика та діагностика в онкології», присвяченій 95-річчю з дня заснування Харківської медичної академії післядипломної освіти (Харків, 2018), XVII читаннях імені В.В. Підвисоцького (Одеса, 2018), XI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 2018), VII пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвячені 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 2018), XVIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 2019), II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2019), VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 2020), II науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2020), III науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2020), I читаннях, присвячених проф. Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна) (Харків, 2021).

Оцінка змісту та оформлення дисертації, аналіз її розділів. Рукопис дисертації Швайковської О.О. викладений українською мовою на 185 сторінках комп'ютерного набору, містить 23 таблиці та 38 рисунків. 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.

В **анотаціях** (стор. 2-9), поданих українською та англійською мовами, коротко відображені основні положення дисертаційної роботи.

У **Вступі** (стор. 23-30) здобувач обґрунтував актуальність проведеного дослідження, сформулював мету та завдання дослідження; визначив об'єкт та предмет дослідження; аргументовано зазначив обрані методи дослідження; показав наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, зазначивши свій особистий внесок; описав географію наукових форумів з апробацією результатів виконаної наукової роботи.

Звертає на себе увагу достатня чисельність публікацій автора за темою дисертації у фахових та закордонних наукових виданнях (4 статті у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі, виданому в країні ЄС (Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”) та широке впровадження результатів дослідження.

У **Розділі 1** “Огляд літератури”, викладеному на 20 сторінках (стор. 31-50), здобувач послідовно і аргументовано приводить відомі погляди науковців на молекулярні механізми впливу системної запальної відповіді на метаболізм і функцію слинних залоз ссавців. Автором подано різні точки зору, представлені в науковій літературі щодо сучасних уявлень про системну запальну відповідь та механізми пошкодження на її тлі слинних залоз людини та тварин, роль NF-κB у механізмах розвитку системної запальної відповіді та патології слинних залоз та роль системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі системної запальної відповіді та ушкодження слинних залоз.

В цілому, розділ свідчить про високу обізнаність автора з літературою щодо даної проблеми та вміння доступно узагальнити й подати матеріал. З огляду літератури впливають ті невивчені питання, які дисертант виніс як завдання свого дослідження та які знайшли відображення в його публікаціях.

З перших абзаців Розділу 2 “Матеріали і методи дослідження” (стор.51-57) автор акцентує увагу на тому, що дисертаційне дослідження проведено за спеціально розробленим комплексним алгоритмом із застосуванням традиційних і сучасних методів і методик. У підрозділах Розділу 2 здобувачем подано: загальну характеристику матеріалів та методів дослідження (підрозділ 2.1); методику експериментального моделювання системної запальної відповіді (підрозділ 2.2); методику застосування модуляторів факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 (підрозділ 2.3); біохімічні методи дослідження (підрозділ 2.4); статистичну обробку результатів експерименту (підрозділ 2.5). Всі методи дослідження, внесені до Розділу 2 рукопису дисертації вдало поєднані між собою, прописані у розділі чітко і лаконічно та відповідають поставленим меті й завданням роботи.

Розділ 3 рукопису дисертації (стор. 58-70) розкриває результати клініко-лабораторних досліджень щодо впливу тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на маркери пошкодження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів. Розділ завершується аргументованим підсумком та переліком опублікованих робіт автора.

У **Розділі 4** рукопису дисертації (стор.71-85) розкрито вплив інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію на: продукцію активних форм кисню та нітрогену в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. Typhi*; показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. Typhi*; маркери деструкції сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. Typhi*; ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. Typhi*.

Розділ також завершується підсумком та переліком опублікованих робіт автора.

У **Розділі 5** рукопису дисертації (*стор. 86-100*) визначено роль системи nrf2 / are у механізмах пошкодження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Розділ 6 рукопису дисертації (*стор. 101-114*) розкриває вплив водорозчинної форми кверцетину на механізми пошкодження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Матеріал розділу підкріплений значною кількістю таблиць та рисунків.

В **Розділі 7** «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» (*стор. 115-130*) здобувачем всебічно і детально обговорено отримані результати, наголошено на новизні і практичній значущості отриманих власних даних. Автор проводить аналіз і узагальнення результатів дослідження, які суттєво розширюють і поглиблюють знання щодо ролі редоксчутливих факторів транскрипції (NF-κB, Nrf2) у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Даний розділ повністю відображає положення, які сформульовані і обґрунтовані у попередніх розділах власних досліджень рукопису. По мірі викладення розділу дисертант вступає в наукову дискусію з іншими дослідниками, порівнює свої результати з їхніми даними.

На підставі отриманих даних дисертантом **сформульовано 9 висновків** (*стор. 131-134*), які завершують наукове дослідження, науково обґрунтовані, логічно випливають з одержаних результатів, відповідають меті та завданням дослідження, побудовані за змістом дисертації та достатньо широко висвітлені в наукових публікаціях Швайковської О.О.

Бібліографічний опис використаних джерел подано здобувачем у порядку посилань по ходу тексту рукопису на 40 сторінках рукопису (*стор. 135-174*). Із контент-аналізу джерельної бази рецензованої роботи випливає, що вона містить достатній спектр (326) як сучасних так і класичних (фундаментальних) джерел наукової літератури, з них 122 кирилицею та 204 латиницею. Бібліографічний опис використаних джерел оформлений з урахуванням Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання» за Ванкуверським стилем, віднесеним до рекомендованого переліку стилів з розміщенням у структурі рукопису дисертації відповідно “Вимог до оформлення дисертації”, затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

Завершують рукопис Додатки до рукопису дисертації (*стор. 175-185*), які теж оформлені згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року.

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 Швайковської Олени Олегівни „Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді” не містить виявлених текстових та інших запозичень, а виявлені збіги є загальноприйнятими фразами, назвами вузів. Виходячи із вищевикладеного, дисертант є грамотним науковцем, який у своїй науковій роботі дотримується основних принципів академічної доброчесності.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Принципових недоліків у роботі мною не виявлено, але є такі зауваження:

1. Необхідно вказати на редакційні та технічні огріхи, механічні помилки, що вкралися при оформленні рукопису дисертації та вказані рецензентом по ходу тексту рукопису і на полях. Деякі з них мають дискусійний характер.

2. Не завжди по тексту дисертаційної роботи використовуються заявлені умовні скорочення. Це стосується, насамперед, назв таблиць і підписів під рисунками.

Проте, ці зауваження не носять принципового характеру, не знижують наукової цінності дослідження та його практичної значущості.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні **питання**:

1. Поясніть, будь ласка, чим обумовлена надмірна деполімеризація біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз при моделюванні LPS-індукованої системної запальної відповіді?

2. Яким чином застосовані Вами методи корекції запобігають надмірній деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз, а з огляду на цифрові дані нормалізують вміст вивчаємих речовин у сполучній тканині?

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації у практиці. На нашу думку, результати дисертації щодо ролі редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді можуть бути використані в якості наукового та методологічного підґрунтя для подальшої розробки методів своєчасної діагностики та комплексного лікування сіаладенітів та корекції травної функції слинних залоз при системному запаленні.

Отримані наукові дані щодо з'ясування ролі редоксчутливих факторів транскрипції (NF-κB, Nrf2) у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді доцільно використовувати в навчальному та науково-дослідному процесах кафедр морфологічного, фізіологічного, стоматологічного та терапевтичного профілів для поглибленого розуміння механізмів розвитку патологічних змін під дією екзогенного чинника

Вважаю доцільним більш широке опублікування результатів дослідження у відповідних клінічних журналах. Використання сучасних методик, новизна матеріалу та висока якість ілюстративного матеріалу, дають підстави для використання матеріалів дисертації при написанні монографій, підручників та навчальних посібників з відповідної тематики.

Висновок. Дисертаційна робота Швайковської Олени Олегівни «Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Костенка Віталія Олександровича, 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 ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. На підставі викладеного аналізу стверджую, що дисертаційна робота Швайковської Олени Олегівни 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:

Завідувач кафедри біології
Полтавського державного медичного
університету МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Грошенко

Г.А. Єрошенко

Особу та підпис
перевірено

Ташчєва С.М.

Відповідальна особа

вчений секретар



Ташчєва С.М.