

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Таран Олени Василівни «Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у патогенезі хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», подану на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» до разової спеціалізованої вченої ради при Полтавському державному медичному університеті МОЗ України

### Актуальність обраної теми дисертації

Хірургічна травма вбирає сукупність місцевих (що залежать від зони операції та величини хірургічного доступу) та загальних реакцій організму, таких як стрес та системна запальна відповідь. На характер цих процесів, за сучасними уявленнями, впливає об'єм оперативного втручання (тобто механічне пошкодження тканин), психоемоційне збудження, біль, патологічні рефлекси невольового характеру, крововтрата та вид анестезії.

У механізмах ранового процесу, больового синдрому, побічної дії анестетиків та операційного стресу, що розвиваються внаслідок хірургічного втручання, важливу роль відіграють процеси вільнорадикального окиснення, що супроводжуються активацією редокс-чутливих транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2.

Повідомляється про порушення окиснювально-антиоксидантного гомеостазу на усіх етапах розвитку хірургічної травми у клініці: на доопераційному етапі, під час операції та в післяопераційному періоді. На ці розлади має суттєвий вплив супутня патологія, зокрема хронічне дифузне запалення слабкої інтенсивності, що лежить в основі низки поширених хронічних хвороб (метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, пародонтиту, стеатогепатиту, нейродегенеративних захворювань – хвороб Альцгеймера та Паркінсона, злоякісних пухлин, артритів, захворювань легень, автоімунних захворювань, алергічних реакцій тощо). Важливою ланкою патогенезу всіх цих захворювань є активація NF-κB та порушення Nrf2-залежних сигнальних шляхів.

Однак участь цих редокс-чутливих транскрипційних факторів у

механізмах метаболічних розладів за умов хірургічної травми на тлі системної запальної відповіді, що зазвичай супроводжує хронічне дифузне запалення слабкої інтенсивності, залишається нез'ясованою. Недослідженою є також ефективність залучення модуляторів NF-κB та Nrf2, як засобів корекції системної запальної відповіді, оксидативно-нітрозативного стресу та післяопераційних розладів обміну речовин, що обґрунтовує доцільність і своєчасність дослідження О.В. Таран.

### **Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в межах планової наукової теми Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ державної реєстрації 0119U103898).

### **Наукова новизна дослідження та отриманих результатів**

У процесі наукового дослідження авторкою була вперше досліджена дія чинників хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді, що супроводжується суттєвим збільшенням концентрації маркера хірургічного стресу – кортизолу – в плазмі крові, зростанням рівня гіпер-преβ-ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, вірогідним зменшенням активності конститутивної NO-синтази в крові щурів, зростанням у тканинах тонкої кишки вироблення активних форм кисню та азоту, а також продуктів деполімеризації колагену та глікопротеїнів порівняно з окремою дією названих чинників.

Виявлено, що гіперкортизолемія, розвиток системної запальної відповіді, гіперглікемії та порушень ліпідного спектру крові, а також зростання показників оксидативно-нітрозативного стресу і деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів у тканинах тонкої кишки після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді пов'язані з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та

негативним регуляторним впливом Nrf2-залежної сигнальної системи.

Вперше виявлено, що введення водорозчинної форми кверцетину порівняно зі специфічними модуляторами редокс-чутливих транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 (піролідиндитіокарбаматом амонію та диметилфумаратом) за умов експерименту більш ефективно коригує концентрацію кортизолу в плазмі крові, вміст холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів у сироватці крові, концентрацію вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів при інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині; порівняно з диметилфумаратом кверцетин здатний у більшій мірі обмежувати колагеноліз у тканинах тонкої кишки щурів.

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів**

Виконана робота є фундаментальним дослідженням. Результати роботи становлять істотний практичний інтерес для патофізіології, хірургії, анестезіології та військової медицини. Одержані авторкою результати обґрунтовують доцільність застосування модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 як засобів корекції та попередження ускладнень, пов'язаних з хірургічною травмою. Результати дослідження дозволяють рекомендувати водорозчинну форму кверцетину (корвітин) для подальшого дослідження з метою профілактики хірургічного стресу та системної запальної відповіді при оперативних втручаннях, особливо за умов хронічного низькоінтенсивного запалення. 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).

Отримані результати роботи впроваджені у навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету;

кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (цикл «Загальна патофізіологія в клінічній медицині»).

**Ступінь обґрунтованості отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дослідження ґрунтується на достатньому за обсягом експериментальному матеріалі (загалом 56 щурів-самців лінії Вістар) з використанням високоінформативних методів дослідження. Достовірність отриманих в дисертації результатів забезпечена адекватним методологічним та методичним підходами.

Експериментальні, біохімічні та статистичні методи обрані відповідно до логіки дослідження, є сучасними та методологічно обґрунтованими.

Етапи дослідження виконані відповідно до загальної ідеї роботи і є послідовними.

Перед початком дослідження визначені критерії включення щурів у дослідження і виключення з нього, задеклароване дотримання біоетичних принципів експериментального дослідження з використанням тварин, що засвідчено відповідними документами комісії з біомедичної етики Полтавського державного медичного університету. Групи спостереження створені адекватно сформульованій меті та завданням у відповідності із вимогами для коректності статистичної обробки результатів дослідження.

Дисертантом проведено статистичну обробку матеріалу на сучасному рівні з використанням методів параметричної та непараметричної статистики за допомогою пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics 2019.

Таким чином, сучасний методичний рівень роботи, відповідність вибірки критеріям репрезентативності, висока інформативність використаних методів

дослідження та адекватність статистичного аналізу дозволяють вважати результати дослідження, наукові положення, висновки і рекомендації достовірними та науково обґрунтованими.

### **Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації**

Дисертація О.В. Таран викладена на 192 сторінках, ілюстрована 47 рисунками та 3 таблицями, побудована відповідно до вимог щодо оформлення дисертацій, затверджених наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами, внесеними наказом МОН України № 759 від 31.05.2019. Робота складається з анотації, вступу, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, переліку використаних джерел літератури, який містить 247 джерел (з них 44 – кирилицею, 203 – латиницею).

Назва дисертаційної роботи відповідає її змісту. В анотації наведені основні результати дослідження українською та англійською мовами. Сукупність ключових слів відображає тематику дослідження та забезпечує тематичний пошук роботи.

Висновки повністю відповідають отриманим результатам, завданням та меті дисертаційного дослідження.

### **Повнота оприлюднення наукових положень дисертації**

Результати роботи опубліковані в 13-ти наукових працях, зокрема, у 3-х статтях у фахових журналах України, у тому числі у журналі, що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”. 9 тез доповідей надруковано 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». Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п.п. 8 і 9 Постанови КМ № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022).

### **Особистий внесок здобувачки в одержання наукових результатів, що**

## **ВИНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ**

Здобувачкою разом із науковим керівником розроблено програму, визначено мету та завдання дослідження, методичні підходи до його проведення. Дисертантка оволоділа необхідними методами досліджень, нею особисто здійснено опрацювання літературних джерел з досліджуваних питань та виконання експериментальних робіт, проведено математико-статистичну обробку одержаних результатів. Частина дослідів проведено разом із співавторами наукових публікацій, які досліджували інші органи та системи. Здобувачкою особисто або у співавторстві підготовлено до друку наукові праці, у яких викладені основні положення дисертації, самостійно сформульовано основні положення та висновки.

## **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій автора не було виявлено ознак порушення академічної доброчесності, а саме академічного плагіату, автоплагіату, фабрикації та фальсифікації результатів дослідження. Таким чином, дисертаційна робота Таран Олени Василівни є самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності.

## **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувачки**

Дисертація О.В. Таран за змістом та оформленням відповідає існуючим вимогам. Однак дисертантці варто було б звернути увагу на певні недоліки:

1. Методика нанесення хірургічної травми, що використовувалася дослідницею, не позбавлена ризику суб'єктивного впливу експериментатора при дозованому (протягом 10 с) подразненні петлі тонкої кишки масажними рухами вказівного та великого пальців, оскільки цю процедуру важко стандартизувати.

2. Розвиток системної запальної відповіді бажано було б контролювати не

лише за змінами вмісту гострофазового білка церулоплазміну в сироватці крові та концентрацією вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові щурів, але й за зрушеннями вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові, не обмежуючись посиланням на такі зміни у публікаціях співавторів.

3. Внутрішньоочеревинне введення диметилфумарату та кверцетину вимагало застосування як розчинників 10% розчину диметилсульфоксиду та полівінілпіролідону (у складі препарату «Корвітин») відповідно. Відсутність контролів на ці розчинники авторка мала зазначити у тексті дисертації як обмеження цього дослідження.

4. Зустрічаються поодинокі граматичні та стилістичні помилки.

Всі наведені зауваження носять рекомендаційний та дискусійний характер і не зменшують наукової новизни, теоретичного та практичного значення отриманих авторкою результатів.

У ході рецензування дисертаційної роботи виникли запитання для дискусії:

1. Чи вважаєте Ви редокс-чутливий характер NF-κB обов'язковою передумовою щодо його прозапальної та прооксидантної дії? Як відомо, цей транскрипційний фактор не завжди потребує змін редокс-потенціалу тканин. Наприклад, при введенні ліпополісахариду активуючий сигнал може надходити від Toll-подібних рецепторів.

2. Кверцетин розглядається Вами як інгібітор транскрипційного фактора NF-κB та індуктор Nrf2. Які дослідження дають підставу так вважати?

### **Відповідність роботи вимогам, які висувуються до наукового ступеня доктора філософії**

Дисертаційна робота Таран Олени Василівни «Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у патогенезі хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є

закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною працею.

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у визначенні ролі редокс-чутливих транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах метаболічних розладів у організмі щурів за умов експериментальної хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

За своєю актуальністю, обсягом досліджень, новизною отриманих результатів, теоретичним та практичним значенням робота повністю 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 Кабінетів міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, та «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженим наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. Таран Олена Василівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент –

доктор медичних наук, професор,  
проректор з науково-педагогічних справ  
та питань розвитку, професор кафедри  
медичної біології та фізики, мікробіології,  
гістології, фізіології та патології  
Чорноморського національного університету  
імені Петра Могили МОН України

Клименко М.О.

*Клименко М.О.*  
*Начальник відділу кадрів*  
*Світлана Шмелева*

