

РЕЦЕНЗІЯ

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

Актуальність теми дисертації. Запалення належить до найбільш поширених типових патологічних процесів. Важливою його властивістю є біологічна доцільність, яка полягає у локалізації, розведенні, ізоляції та усуненні агента, що викликав ушкодження та у відновленні ушкоджених тканин. «Класичне» нормергічне запалення (нормофлогоз) є адекватною реакцією організму на дію флогогенних чинників. При перевищенні сили генералізованої дії патогенних агентів над компенсаторними можливостями системи протизапальної резистентності створюються умови для розвитку системної запальної відповіді.

До захворювань, що містять системну запальну відповідь як провідну ланку патогенезу, з одного боку, належать «хвороби цивілізації» (метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, атеросклероз, ожиріння), а з іншого тяжка хірургічна патологія, у т.ч. військового часу (сепсис, травматична та опікова хвороба). Клінічні дослідження підтверджують зв'язок усіх цих захворювань з дисфункцією слинних залоз, зокрема, гіпосалівацією.

Нині відомою є участь редоксчутливих транскрипційних факторів у фізіології та патології слинних залоз, зокрема, їхньому морфогенезі, механізмах оксидативного стресу, патогенезі хронічного низькоінтенсивного системного запалення. Проте недостатньо з'ясованою залишається роль транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 у механізмах метаболічних і функціональних розладів слинних залоз за умов системного запалення, що обґрунтовує актуальність даного дослідження.

Анотація. В Анотації стисло викладені основні результати дослідження, ключові слова, наведений перелік друкованих робіт із зазначенням особистого внеску дисертанта.

Вступ. У вступній частині дисертантом представлені сучасні літературні дані, що підтверджують актуальність та необхідність проведення дослідження, визначені мета та п'ять завдань дослідження.

Вступ містить інформацію про об'єкт та предмет дослідження, про використані експериментальні, біохімічні, математико-статистичні методи дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, впровадження результатів дослідження, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження, публікації, структуру та обсяг дисертації

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується розвитком декомпенсованого окисно-нітрозативного стресу у піднижньощелепних слинних залозах, порушенням авторегуляції рівня NO, деполімеризацією біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз (колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів).

Автором вперше доведено роль NF-κB та сигнального шляху Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі окисно-нітрозативного стресу у слинних залозах при відтворенні ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Застосування за цих умов інгібітора ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора Nrf2 епігалокатехін-3-галату та водорозчинної форми кверцетину, який поєднує властивості інгібітора NF-κB та індуктора системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент, обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз ознаки окисно-нітрозативного стресу та покращує функціональний стан слинних залоз (зростає активність α-амілази).

Вперше показано, що застосування наведених модуляторів транскрипційних факторів обмежує деполімеризацію біополімерів

позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз (колагену, протеогліканів та глікопротеїдів).

Наукове та практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи формують нові уявлення щодо ролі транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Дисертантом пропонуються нові підходи до прогнозування розвитку функціонально-метаболических розладів слинних залоз за умов системної запальної відповіді шляхом оцінки показників окисно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу.

Експериментально обґрунтована доцільність подальшого дослідження інгібіторів транскрипційних чинників NF-κB та індукторів системи NRF2 / антиоксидант-респонсивний елемент як перспективних засобів патогенетичної терапії патології слинних залоз при системній запальній відповіді.

Дисертант є співрозробником двох патентів: «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.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету: «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). Дисертант є співвиконавцем НДР.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків. Сформульовані в дисертації положення та висновки базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (50 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-230 г) із застосуванням сучасних експериментальних, біохімічних і математико-статистичних методів дослідження.

Усі проведені дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 200 від 16.12.2021 р.), не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі.

Достовірність отриманих результатів та висновків дисертаційної роботи засвідчується сучасними статистичними методами, проведеними з використанням програмного забезпечення.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом разом із науковим керівником розроблено програму, визначено мету та завдання дослідження, методичні підходи до його проведення. Особисто здійснено опрацювання літературних джерел, виконання експериментальних робіт, здійснення математико-статистичної обробки одержаних результатів. Частина дослідів проведена разом із співавторами наукових публікацій (д.мед.н. А.М. Єлінською, к.мед.н. Денисенко С.В., докторами філософії О.Є. Акімовим та І.В. Явтушенком, аспірантами С.М. Назаренко та О.В. Таран), які досліджували інші органи та системи. Особисто або у співавторстві підготовлено до друку наукові праці, у яких викладені основні положення дисертації, самостійно сформульовано основні положення та висновки.

Повнота викладення у публікаціях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

Матеріали дисертації викладені у 20 публікаціях, з яких 4 статті у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі, що реферується міжнародною наукометричною базою Scopus, виданому в країні ЄС (Польща), 13 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 2 патенти України на корисну модель.

Основні матеріали дисертації доповідались та обговорювались на достатній кількості наукових форумів.

Структура та зміст дисертації. Дисертація викладена державною 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.

Розділ 1 «Огляд літератури» складається з 3-х підрозділів, в яких представлені сучасні літературні дані стосовно проблем, що вирішуються у роботі. У першому підрозділі наводяться змістовні дані щодо сучасних уявлень про системну запальну відповідь та механізми пошкодження на її тлі слинних залоз людини та тварин. У другому та третьому підрозділах детально розглядається роль NF-κB і системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі системної запальної відповіді та ушкодження слинних залоз. Переважна більшість проаналізованих публікацій - останніх років.

У **Розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»** автором представлена змістовна інформація стосовно формування груп лабораторних тварин, дизайну дослідження. Наводиться ґрунтовний опис експериментальних, біохімічних та математико-статистичних методів. Використані в роботі методи дослідження є сучасними, високоінформативними, відповідають поставленій меті та завданням роботи. Методи статистичного аналізу дозволяють отримати достовірні результати.

Розділи 3-6 дисертації присвячені детальному викладенню результатів власних досліджень. Наприкінці розділів представлені посилання на власні

публікації, які висвітлюють результати дослідження. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та рисунками.

Розділ 3 «Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на маркери пошкодження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів» складається з 4 підрозділів та присвячений дослідженню генерації активних форм кисню і азоту, перебігу процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, показників деструкції біополімерів сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз, а також активності α -амілази. Результати детально відображені у 9 рисунках та 5 таблицях.

У **Розділі 4** «Роль NF- κ B у механізмах пошкодження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» наведено змістовні дані щодо впливу інгібітора транскрипційного чинника NF- κ B піролідиндитіокарбамату амонію на продукцію активних форм кисню і азоту, процеси пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, показники деструкції біополімерів сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз та активність α -амілази. Даний розділ містить 4 підрозділи, ілюстрований 9 рисунками та 5 таблицями.

У **Розділі 5** «Роль системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у механізмах пошкодження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», який містить 4 підрозділи, автором послідовно наведено результати щодо оцінки дії індуктора транскрипційного чинника Nrf2 епігалокатехіну-3-галату на показники оксидативно-нітрозативного стресу, процеси пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, маркери деструкції макромолекул сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз, активність α -амілази. Представлені дані відображені у 9 рисунках та 5 таблицях.

У **Розділі 6** «Вплив водорозчинної форми кверцетину на механізми

пошкодження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», який складається з 4 підрозділів, автором висвітлено ґрунтовні дані щодо впливу водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на продукцію активних форм кисню і азоту, процеси пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, маркери деструкції макромолекул сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз, активність α -амілази. Матеріал розділу викладений логічно, дані відображені традиційно у 9 рисунках та 5 таблицях.

У Розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автором представлено змістовий аналіз отриманих результатів, проведено їх порівняння з результатами, отриманими іншими дослідниками. Даний розділ містить велику кількість посилань на вітчизняні та іноземні літературні джерела. Інформація викладена послідовна та логічно.

На основі власних досліджень та за даними літератури автором запропонована «Концептуальна схема участі редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», яка представлена на Рис. 7.1.

На підставі отриманих результатів дисертаційної роботи дисертантом сформульовано 9 висновків, які логічно витікають з аналізу та обговорення отриманих результатів та повністю відповідають положенням, що були сформульовані в меті та завданнях роботи.

Список використаних літературних джерел представлений роботами переважно останніх років.

Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи щодо змісту та оформлення. За результатами аналізу дисертаційної роботи Швайковської Олени Олегівни слід зазначити її важливість та значущість для сучасної патофізіології.

До зауважень можна віднести наступне: таблиці та рисунки розташовані за текстом після висновків, а не після першої згадки; узагальнюючі висновки в розділах 3-6 бажано зробити наприкінці самого розділу, а не підрозділів;

відсутні посилання на літературні джерела у підпису до Рис. 7.1 та ілюстративне визначення впливу епігалакатехіну-3-галату на сигнальний шлях NF-κB на даній схемі; Розділ 7 перевантажений цитуванням літературних джерел подібно до Розділу 1 «Огляд літератури».

Вказані зауваження та деякі граматичні помилки не є принциповими, не зменшують актуальність, наукову та практичну цінність дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку.

Під час рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання:

1. Як можна пояснити, чому епігалакатехін-3-галат та кверцетин істотно не змінюють вміст S-нітрозотіолів, враховуючи їх механізми дії?
2. Чому кверцетин не впливає на відновлення активності орнітиндекарбоксилази та рівня спряженості cNOS, хоча окремо піролідіндитіокарбамат амонію та епігалакатехін-3-галат достовірно відновлюють дані показники? Який можливий механізм впливу найбільш ефективний та чому?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Швайковської Олени Олегівни «Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина є самостійною завершеною науковою працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, які надають новітні уявлення про роль редоксчутливих факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Якість підготовки дисертаційної роботи свідчить про достатнє опанування компетентностями, необхідними для здійснення дослідницької діяльності.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових

положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Швайковської Олени Олегівни на тему «Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» відповідає вимогам, затвердженим Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» № 40 від 12.01.2017 р. та постановою Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» № 44 від 12.01.2022 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина.

Офіційний рецензент:
професор кафедри фізіології
Полтавського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор



Людмила ВЕСНИНА

