

ВІДГУК

рецензента доктора медичних наук

МИКИТЕНКА АНДРІЯ ОЛЕГОВИЧА,

доцента 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-κB та

AP-1 з індукторами NRF2 у патогенетичній терапії системної запальної

відповіді та її метаболічних наслідків», представлену до захисту у разову

спеціалізовану Вчену раду Полтавського державного медичного

університету, що утворена згідно наказу № 442 від 1 грудня 2025 року для

розгляду на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань – 22 «Охорона здоров'я»,

за спеціальністю 222 – «Медицина»

1. Актуальність обраної теми дисертації.

Зростаюча кількість доказів експериментально-клінічних досліджень свідчить про те, що запалення є основним фактором ризику розвитку раку. В той же час пацієнти з раком мають високий ризик розвитку сепсису, що в 4 рази перевищує показники серед неонкологічних груп населення. Смертність від тяжкого сепсису на 52% вища у онкологічних пацієнтів порівняно з пацієнтами без раку. Потенційними причинами підвищеного ризику синдрому системної запальної відповіді у онкологічних хворих є ослаблення імунітету, пов'язане з основною злоякісною пухлиною, або імуносупресія внаслідок хіміотерапії, променевої терапії, стероїдів або інших імуносупресивних препаратів.

Протипухлинні засоби, які інгібують транскрипційні фактори NF-κB та AP-1 (бортезоміб і SR 11302), що розглядаються в дисертаційній роботі, є сучасними та ефективними у лікуванні раку. Зокрема, бортезоміб, інгібітор протеасом для лікування різних стадій множинної мієломи, діє на ракові

клітини шляхом пригнічення 26S протеасоми, модуляції NF-κB, фосфорилування Bcl-2, підвищення регуляції NOXA, блокування деградації p53, активації каспази, генерації активних форм кисню та пригнічення ангиогенезу. Проте його ефективність обмежена через побічні ефекти, такі як периферична нейропатія, тромботична мікроангіопатія та гострий інтерстиціальний нефрит. Селективний інгібітор активності AP-1 – ретиноїд SR 11302 має великий потенціал як протипухлинний препарат, але при цьому також має побічний вплив, зокрема призводить до розвитку оксидативно-нітрозативного стресу та викликає метаболічні порушення.

Використання індукторів сигнального шляху Nrf2–ARE (диметилфумарату і кверцетину) на моделі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді у комбінації з протипухлинними засобами (бортезоміб і SR 11302) потенційно може попереджати ускладнення протипухлинного лікування і збільшити його ефективність шляхом корекції метаболічних порушень, що виникають за умов системної запальної відповіді, що і обумовлює цінність і актуальність проведеного дослідження.

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

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 № 0124U000092). Здобувач є співвиконавцем теми.

Дисертаційна робота Моргуна Є.О. ґрунтується на експериментах, які виконані на 70 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г, що утримувалися у віварію ПДМУ. Вони були виконані з дотриманням принципів біоетики і не викликали заперечень комісії з етичних питань та біоетики ПДМУ (протокол № 240 від 20 серпня 2025 року).

Відповідно до поставленої мети та завдань здобувач сформував 10 експериментальних груп, здійснив підбір сучасних інформативних методів досліджень. У дисертаційній роботі використовувались методи: експериментальні – моделювання ЛПС-індукованої системної запальної відповіді, оцінка впливу інгібіторів транскрипційних факторів NF- κ B та AP-1 (бортезоміб і SR 11302), індукторів сигнального шляху Nrf2–ARE (диметилфумарату і кверцетину) та їх комбінації; біохімічні – оцінка концентрації маркера гострої відповіді на СЗВ (церулоплазмину) і рівень ПОЛ (за вмістом ТБК-активних продуктів) та оцінку антиоксидантного потенціалу (по приросту ТБК-активних сполук) в сироватці крові; L-аргінін-залежні шляхи метаболізму монооксиду нітрогену; вуглеводно-ліпідного обміну (глюкоза, загальний холестерол, тригліцероли, холестерол ліпопротеїнів високої щільності – ЛПВЩ) у крові; математико-статистичні методи. Усі результати проведених досліджень статистично опрацьовані і результати цього аналізу наведені в тексті, графіках і таблицях. Наукові положення та висновки обґрунтовані, достовірні, та є логічними відповідно до 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.

Отримані здобувачем наукові результати експериментального дослідження, основні положення та висновки дисертації відзначаються науковою новизною, а саме, обґрунтована роль використання індукторів сигнального шляху Nrf2–ARE (диметилфумарату і кверцетину) на моделі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді у комбінації з протипухлинними засобами (бортезоміб і SR 11302). Моргуном Є.О. доведено,

що комбінована терапія протипухлинними засобами (бортезоміб і SR 11302) та індукторами Nrf2–ARE (диметилфумарату і кверцетину) забезпечує синергічну протизапальну та антинітрозативну дію за рахунок інгібування активності індукцибельної NO-синтази і підвищення активності конститутивних NO-синтаз та аргіназ і зниження ПОЛ. Вперше встановлено, що така комбінована терапія сприяє нормалізації вуглеводно-ліпідного обміну, зокрема зниженню вмісту тригліцеролів і холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності, підвищенню вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в крові.

Основний зміст, положення та висновки дисертаційного дослідження повністю висвітлені 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 використання індукторів сигнального шляху Nrf2–ARE на тлі використання протипухлинних засобів за умов системної запальної відповіді. Дослідження базувалось на вивченні комплексу біохімічних показників у крові, які характеризують оксидативно-нітрозативний стрес та вуглеводно-ліпідний обмін, у 70 щурах 10 експериментальних груп. Кількість досліджень у серіях експериментів є достатньою для обґрунтування результатів і підтвердження їх статистичної значущості, що дало здобувачу можливість вирішити поставлені наукові задачі. Комітетом з біоетики ПДМУ

(протокол № 240 від 20 серпня 2025 року) засвідчено, що проведені дослідження відповідають міжнародним моральноетичним 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 роботи. 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 обрав експериментальну модель. 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 та порівнянням із сучасними даними наукових досліджень 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 молекулярні механізми протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 (бортезомібу і

SR 11302) та індукторів сигнального шляху Nrf2–ARE (диметилфумарату і кверцетину) для патогенетичної корекції системної запальної відповіді та за умов їх поєднання. Запропоновані комбінації засобів демонструють більшу ефективність у зниженні рівнів прозапальних маркерів, захисту від розвитку оксидативно-нітрозативного стресу і нормалізації вуглеводно-ліпідного обміну у порівнянні з монотерапією. Одержано реєстраційну картку технології «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 патогенезу онкологічних хвороб та синдрому 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 представлені основні результати наукового дослідження, підсумована їх наукова новизна та практична цінність, наведені ключові слова. Анотація включає список наукових праць здобувача, які відображають основні результати дисертаційного дослідження та 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 літератури про молекулярні механізми тумор-асоційованого запалення та системної запальної відповіді і роль транскрипційних факторів у патогенезі системної запальної відповіді, метаболічних розладах та злоякісних пухлин. Зокрема, проведена оцінка ролі природних сполук - модуляторів факторів транскрипції NF- κ B, AP-1 і Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді та злоякісних пухлин. Ґрунтуючись на цих даних Моргун Є.О. виділив невирішені та дискусійні аспекти проблеми, що обґрунтовують вибір здобувачем 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 ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді, обґрунтовані дози та терміни введення бортезомібу, SR 11302, диметилфумарату і кверцетину; методика отримання

біологічного матеріалу; біохімічні методи дослідження показників у сироватці крові, статистичної обробки цифрового матеріалу. Використані здобувачем методичні підходи дозволяють об'єктивно та комплексно вирішити завдання роботи та досягти поставленої 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. встановив, що застосування інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB (бортезомібу) та AP-1 (SR 11302) за умов ЛПС-індукованої системної запальної відповіді сприяло зниженню вмісту церулоплазміну та попереджає розвиток оксидативно-нітрозативного стресу і сприяє частковій корекції показників вуглеводного та ліпідного обміну у крові.

У розділі 4 «Вплив індукторів сигнального шляху NRF2 – ARE на метаболічні показники в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» встановлено, що застосування специфічного та природного індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE диметилфумарату та кверцетину за умов ЛПС-індукованої СЗВ здійснює протизапальний ефект, частково нормалізує обмін монооксиду нітрогену, попереджає розвиток оксидативного стресу і відіграє важливу роль у нормалізації ліпідного метаболізму.

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» вперше встановлено, що поєднане застосування бортезомібу з індукторами шляху Nrf2–ARE (диметилфумаратом або кверцетином) призводить до синергічної дії цих засобів у гальмуванні запальної та оксидативної відповіді. Сприяє нормалізації обміну монооксиду нітрогену шляхом обмеження надмірного утворення NO та підвищення активності аргінази і вуглеводно-ліпідного обміну в крові.

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» вперше отримано результати

поєднаного впливу інгібування редокс-чутливого транскрипційного фактора AP-1 (за допомогою SR 11302) та активації шляху NRF2–ARE (за допомогою диметилфумарату або кверцетину), що демонструють виражений протизапальний ефект і попереджають розвиток нітрозативного стресу та стимулюють аргіназний шлях утилізації L-аргініну, а також посилення ефективності монотерпії, особливо кверцетином, у нормалізації вуглеводно-ліпідного обміну у крові.

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. Недоліків, які б істотно зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає. Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі зауваження:

1. Для оцінки впливу модуляторів в роботі не вистачає груп контролю на препарати бортезоміб, SR 11302, диметилфумарату і кверцетину.

2. В розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» не вистачає узагальнюючої патогенетичної схеми впливу активації сигнального шляху NRF2–ARE (за допомогою диметилфумарату або кверцетину) на молекулярні механізми протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 (бортезомібу і SR 11302) на тлі ЛПС-індукованої СЗВ.

3. Відсутні практичні рекомендації впровадження отриманих результатів.

Зазначені зауваження ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

Запитання для дискусії.

1. Чим Ви можете пояснити, що комбіноване застосування SR 11302 з диметилфумаратом призводить до підвищення рівня ТБК-активних сполук та їх приросту?

2. Які молекулярні механізми залучені до посилення зниження активності аргіназ за умов дії інгібітора AP-1 (SR 11302) на тлі СЗВ на противагу протеасомному інгібітору NF-κB (бортезомібу), який підвищує їх активність?

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 Моргун Є.О. та наявних за його темою публікацій академічного плагіату не виявлено. Текст дисертації є оригінальним, наявні окремі співпадиння з власними публікаціями, термінологією, загальновживаними 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 актуальне наукове завдання – з'ясування ефективності застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 у комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних 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:

доцент закладу вищої освіти
кафедри біологічної та біоорганічної хімії
Полтавського державного
медичного університету,
доктор медичних наук

А.О. Микитенко