

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи

Полтавського державного медичного
університету,

професор

Ігор КАЙДАШЕВ

14 листопада 2025 р.



ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

за результатами фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи аспіранта кафедри патофізіології Моргуна Євгена Олександровича за темою «Експериментальне обґрунтування поєданого впливу протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді», поданої на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина (протокол № 19 від 14 листопада 2025 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Баштан В.П.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: співробітники кафедри патофізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Костенко В.О., доктор філософії Акімов О.Є., к.мед.н., доцент Денисенко С.В., к.мед.н., доцент Міщенко А.В., к.мед.н., доцент Соловійова Н.В.; докторант кафедри патофізіології, к.мед.н. Рябушко Р.М.; співробітники кафедри біологічної та біоорганічної хімії: зав. каф., д.мед.н., професор Непорада К.С., д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г., д.мед.н., доцент Микитенко А.О.; співробітники кафедри фізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Весніна Л.Е., д.мед.н., професор Запорожець Т.М., к.б.н., доцент Соколенко В.М.; завідувач кафедри гістології, цитології, ембріології, к.мед.н., доцент Стецук Є.В.; завідувачка кафедри біології, д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією, д.б.н., професор Білаш С.М.; співробітники кафедри онкології та радіології з радіаційною медициною: зав. каф., д.мед.н., професор Баштан В.П., д.мед.н., професор Почерняєва В.Ф.; доцент закладу вищої освіти кафедри хірургії №3, к.мед.н., доцент Драбовський В.С.; директорка НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики к.мед.н., ст.н.сп. Шликода О.А.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи аспіранта кафедри патофізіології Моргуна Євгена Олександровича за темою «Експериментальне

обґрунтування поєднаного впливу протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 3 від 26.10.2022 р.).

Дисертація виконана на базі Полтавського державного медичного університету.

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент Соловійова Наталія Веніамінівна, доцент закладу вищої освіти кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету.

Рецензенти: Непорада Каріне Степанівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувана, з яких не менше 1-ї публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувана; здобула ступінь науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Микитенко Андрій Олегович, доктор медичних наук, доцент закладу вищої освіти кафедри біологічної та біоорганічної хімії Полтавського державного медичного університету, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувана, з яких не менше 1-ї публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувана; здобув ступінь науковий ступінь кандидата наук більш ніж за три роки до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь аспіранта кафедри патофізіології Моргуна Євгена Олександровича за темою «Експериментальне обґрунтування поєднаного впливу протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді».

Вельмишановний голово! Вельмишановні учасники фахового семінару!

Результати, оприлюднені у нещодавно опублікованому в журналі групи *“Nature”* систематичному огляді та метааналізі, вказують, що рак залишається основною причиною смерті в усьому світі, а підвищена системна запальна відповідь (СЗВ) пов'язана зі зниженою виживаністю пацієнтів з операбельним раком.

Тобто, коморбідність, що поєднує злоякісні пухлини з іншою патологією, що супроводжується СЗВ, є прогностично несприятливою

ознакою. Захворювання, асоційовані з СЗВ, є найзагрозливішими хворобами людства: атеросклероз та коронарна патологія, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, інсульт, депресія та тривожні розлади, нейродегенерація та хвороба Альцгеймера, стеатогепатит тощо.

Хронічне низькоінтенсивне запалення, за даними епідеміологічних досліджень, сприяє розвитку різних типів злоякісних пухлин.

Запальні реакції пов'язані з 15–20 % смертей від раку в усьому світі.

Водночас, синдром системної запальної відповіді (SIRS) є серйозним і потенційно небезпечним для життя ускладненням імунотерапії, особливо у пацієнтів з раком легень.

У сучасній онкології широке застосування або активне дослідження знаходять специфічні інгібітори транскрипційних факторів, зокрема NF-κB і AP-1, які, крім протипухлинної дії, виявляють складний та неоднозначний вплив на перебіг окиснювального стресу, вуглеводного та ліпідного обміну в організмі.

Останні дослідження свідчать, що окремі представники цієї групи, зокрема інгібітори NF-κB, можуть бути ефективними засобами контролю СЗВ.

Проте для ефективної регуляції СЗВ, за сучасними уявленнями, виявилось недостатнім пригнічення лише одного з «прозапальних» транскрипційних чинників. Як більш раціональний підхід пропонується медикаментозне пригнічення цих факторів з одночасною активацією «протизапального» сигнального шляху Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент (ARE).

Однак ефективність застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 у комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2-ARE як засобів патогенетичної терапії СЗВ залишається недостатньо вивченою.

Метою цієї роботи було з'ясування ефективності застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB і AP-1 у комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків.

Експерименти виконані на 70 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г.

Розподіл тварин за групами експерименту наведено на слайді.

СЗВ відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення ліпополісахарид (LPS) *Salmonella typhi* за схемою протягом 4 тижнів.

Щурам дослідних груп щоденно протягом останнього тижня відтворення СЗВ внутрішньоочеревинно вводили протипухлинні агенти – інгібітори NF-κB і AP-1 – бортезоміб і SR 11302 відповідно, а також індуктори сигнального шляху Nrf2- антиоксидант-респонсивний елемент диметилфумарат і водорозчинну форму флавоноїду кверцетину (корвітин).

Останні 4 групи тварин отримували комбінацію обох протипухлинні агентів з диметилфумаратом і кверцетином.

Біохімічні методи дослідження наведено на слайді.

Системну запальну відповідь оцінювали за концентрацією у сироватці крові гострофазового білка церулоплазміну, загальній та індукцибельній NO-синтазній активності, співвідношенню між активностями конститутивних та індукцибельної ізоформ NO-синтаз та загальними активностями NO-синтази та аргінази у крові щурів, концентрацією в ній вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактивів).

За допомогою наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» у сироватці крові досліджували показники вуглеводного та ліпідного метаболізму – концентрацію глюкози, загального холестеролу, ліпопротеїнів високої щільності та триацилгліцеролів. За формулами Фрідевальда розраховували вміст холестеролу ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності.

Нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Вілکا. У разі відповідності даних нормальному розподілу для порівняння груп застосовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок та пост-хок аналіз із використанням методу Tukey's HSD. Якщо розподіл відхилявся від нормального, використовували непараметричний U-критерій Мана-Вітні.

Для корекції при множинних порівняннях застосовували поправки за методами Дана-Шідака та Бонфероні. У випадках, коли необхідно було порівняти більше ніж дві групи з ненормальним розподілом, використовували критерій Крускала-Уоліса.

Застосування бортезомібу та SR 11302 за умов курсового введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* достовірно знижує у сироватці крові вміст церулоплазміну, нормалізує співвідношення індукцибельної та конститутивної активності NO-синтази (через зменшення індукцибельної активності та збільшення конститутивної).

За цих умов вірогідно знижується концентрація ТБК-активних сполук та їх приріст за час інкубації крові у прооксидантному буферному розчині, що вказує на зростання антиоксидантного потенціалу.

Бортезоміб сприяє частковому відновленню активності аргінази, що свідчить про його потенційну роль у корекції метаболізму L-аргініну. Натомість SR 11302 чинить пригнічувальний вплив на загальну активність аргінази.

Введення бортезомібу та SR 11302 за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді достовірно знижує концентрацію глюкози в сироватці крові.

За цих умов також вірогідно знижується вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності і тригліцеридів.

Поєднане застосування бортезомібу з індукторами сигнального шляху Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент (диметилфумаратом або кверцетином) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді призводить до нормалізації концентрації церулоплазміну в

сироватці крові, що свідчить про синергічну протизапальну дію таких комбінацій.

Також комбінація бортезомібу з індукторами сигнального шляху Nrf2-ARE чинить вираженіший вплив на синтез оксиду азоту, ніж монотерапія, за рахунок пригнічення індукцибельної ізоформи NO-синтази та активації аргіназного шляху метаболізму L-аргініну.

Найбільш помітне зниження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у крові спостерігається при поєднаному введенні бортезомібу з кверцетином.

Проте приріст ТБК-активних сполук після інкубації у прооксидантному середовищі в жодній із груп не знижувався статистично достовірно порівняно з монотерапією.

Комбінація препаратів – бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином – за умов моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді значно знижує концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів у сироватці порівняно з монотерапією кожним із препаратів.

Поєднане інгібування транскрипційного фактора AP-1 (із застосуванням SR 11302) та активація захисного сигнального шляху Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент (за допомогою диметилфумарату або кверцетину) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді зумовлює виражені протизапальні та антинітрозативні ефекти. Це проявляється більш значним зниженням концентрації церулоплазміну в сироватці крові, пригніченням індукцибельної NO-синтази та активацією аргіназного шляху метаболізму амінокислоти L-аргініну порівняно з монотерапією відповідними сполуками.

Комбінація SR 11302 з диметилфумаратом, на відміну від його поєднання з кверцетином, виявляє вірогідне зростання концентрації ТБК-активних сполук у крові та їхнього приросту за час прооксидантної інкубації, що свідчить про можливий антагонізм між SR 11302 та диметилфумаратом у контексті впливу на процеси пероксидного окиснення ліпідів.

Комбіноване введення SR 11302 з індукторами транскрипційного фактора Nrf2 – диметилфумаратом і кверцетином – за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді забезпечує вищу ефективність у зниженні концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів у сироватці крові щурів порівняно з монотерапією.

Крім того, комбінація SR 11302 із кверцетином сприяє підвищенню вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові.

На висновках дозвольте не зупинятися, оскільки вони роздані всім присутнім. Дякую за увагу!

Рецензенти дали позитивні рецензії.

Було задано 18 запитань, на які здобувачем дані вичерпні відповіді.

В дискусії взяли участь: д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г.; д.мед.н., професор Єрошенко Г.А.; д.б.н., професор Білаш С.М.; к.мед.н., доцент

Стецук Є.В., д.мед.н., професор Баштан В.П.; д.мед.н., професор Почерняєва В.Ф.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. Системна запальна відповідь (СЗВ) відіграє ключову роль у розвитку широкого спектра тяжких захворювань, включно з онкологічними, метаболічними та серцево-судинними патологіями. Комбінація хронічного запалення з іншими несприятливими факторами, такими як злоякісні новоутворення або хірургічна травма, значно погіршує перебіг захворювання та знижує ефективність лікування.

Стан хронічного запалення супроводжується активацією прозапальних сигнальних шляхів, порушенням метаболізму, оксидативним та нітрозативним стресом, а також розвитком інсулінорезистентності. У свою чергу, надмірна активація таких транскрипційних факторів, як NF- κ B, пов'язана з прогресуванням пухлин, порушенням клітинної регуляції та системною дисфункцією.

Сучасна стратегія протизапальної терапії передбачає не лише пригнічення прозапальних механізмів, але й активацію внутрішньоклітинних систем антиоксидантного захисту, зокрема шляху Nrf2. У цьому контексті перспективним є використання речовин природного походження, здатних одночасно модулювати кілька ланок патогенезу запалення.

Проте застосування синтетичних інгібіторів прозапальних транскрипційних факторів може супроводжуватись побічними ефектами. Тому зростає інтерес до природних біологічно активних сполук, таких як поліфеноли, які здатні м'яко регулювати ключові механізми СЗВ і мають більш сприятливий профіль безпеки.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Полтавського державного медичного університету (протокол № 3 від 26.10.2022 р.).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету «Високо- та низько інтенсивні фенотипи системної запальної відповіді: молекулярні механізми та нові медичні технології їх профілактики та корекції» (державний реєстраційний номер: 0124U000092). Здобувач є співвиконавцем.НДР.

4. Особистий внесок здобувана у дисертації. Здобувачем, за участі наукового керівника, було сформульовано мету, завдання та логіку проведення дослідження, а також обґрунтовано вибір експериментальних і аналітичних методів, необхідних для реалізації поставлених цілей. Дисертант самостійно опрацював та систематизував актуальні літературні джерела за темою дослідження, опанував відповідні методики та провів увесь обсяг експериментальної частини роботи. Отримані результати були проаналізовані із застосуванням математико-статистичних методів, що

забезпечило їхню достовірність. Основні положення дисертації здобувач відобразив у наукових публікаціях. На підставі отриманих результатів дисертант сформулював висновки та узагальнення, що стали основою наукових рекомендацій і практичного значення роботи.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота виконана з використанням експериментальних, біохімічних і математико-статистичних методів. В експерименті була використана достатня для отримання вірогідних результатів кількість лабораторних тварин – 70 білих щурах-самцях лінії Wistar. Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження та експериментальні моделі є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 65-н від 29 вересня 2025 року у складі: Весніної Людмили Едуардівни, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри фізіології (голова комісії); Гриня Володимира Григоровича, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри анатомії людини; Міщенка Артура Володимировича, кандидата медичних наук, доцента, доцента ЗВО кафедри патофізіології; Скрипник Валентини Павлівни, головного метролога університету, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Моргуна Євгена Олександровича та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено. Цифрові дані в перевірених комісією документах повністю ґрунтуються на фактичних матеріалах проведених здобувачем досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біоетики. При роботі з тваринами здобувач дотримувався 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 №240 від 20.08.2025 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. У дисертації вперше в умовах експерименту проведено порівняльне оцінювання впливу інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB (бортезоміб) і AP-1 (SR 11302) як окремо, так і в комбінації з активаторами сигнального каскаду Nrf2-ARE (диметилфумарат і кверцетин) у моделі системної запальної відповіді, індукованої ліпополісахаридом.

Вперше встановлено, що комбіноване використання зазначених засобів забезпечує взаємопідсилювальний (синергічний) ефект у протизапальній та антиоксидантній дії. Це проявляється у більш інтенсивному гальмуванні активності індукцибельної NO-синтази, активації конститутивної NO-синтази та аргінази, а також у значнішому зменшенні показників ліпідної пероксидації.

Також уперше продемонстровано, що поєднання блокаторів NF-κB або AP-1 із №12-активуючими агентами сприяє ефективнішій стабілізації рівнів глюкози та покращенню параметрів ліпідного профілю — зокрема зменшенню концентрації тригліцеридів та ліпопротеїнів дуже низької щільності, а також підвищенню рівня ліпопротеїнів високої щільності, що найбільш виражено спостерігалось при введенні кверцетину.

Загалом отримані дані розширюють сучасні уявлення про роль редокс-чутливих сигнальних систем NF-κB/AP-1 і Nrf2-ARE у розвитку метаболічних порушень при системному запаленні, та підтверджують доцільність їх цілеспрямованої та комбінованої фармакологічної корекції.

9. Теоретичне значення. Результати проведеного дослідження поглиблюють сучасні уявлення про молекулярні механізми розвитку системної запальної відповіді (СЗВ) в умовах поєднаної дії хірургічного стресу та хронічної алкогольної інтоксикації. Отримані дані демонструють патогенетичний зв'язок між активацією прозапальних транскрипційних факторів та розвитком оксидативно-нітрозативного стресу, порушенням функції ендотелію та деструкцією сполучної тканини. Установлено, що надмірна активність індукцибельної NO-синтази (iNOS) і порушення балансу між продукцією вільних радикалів та антиоксидантним захистом є ключовими механізмами у розвитку пошкоджень як на системному, так і на тканинному рівні.

Вперше теоретично обґрунтовано Доцільність комплексної модуляції прозапальних та протизапальних сигнальних шляхів як ефективного підходу до корекції СЗВ. Поєднане застосування інгібіторів NF-κB/AP-1 та індукторів Nrf2 продемонструвало синергічну дію, що дозволяє розглядати такі комбінації як патогенетично обґрунтовану платформу для фармакологічної інтервенції при запальних та метаболічних захворюваннях.

Таким чином, теоретичне значення роботи полягає в розширенні наукових уявлень про міжсистемну взаємодію між запальними реакціями, оксидативним стресом і метаболічною дисфункцією, а також у формуванні нових концептуальних підходів до патогенетичної терапії коморбідних станів, що супроводжуються СЗВ.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. 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. Дисертація повністю відповідає вимогам до

оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40.

11. Практичне значення роботи. Результати дослідження можуть слугувати науковою основою для впровадження комбінованого підходу до фармакологічної корекції системної запальної відповіді та асоційованих з нею метаболічних порушень. Зокрема, доведено доцільність одночасного застосування інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB (бортезоміб) і AP-1 (SR 11302) разом із активаторами антиоксидантного шляху Nrf2-ARE (диметилфумарат або кверцетин) як ефективної стратегії для пригнічення запалення, нормалізації метаболічного профілю та відновлення балансу оксидантно-антиоксидантних процесів.

Застосування таких комбінацій дозволяє значно знизити рівень прозапальних цитокінів, покращити метаболізм L-аргініну, стабілізувати вуглеводний та ліпідний обмін, а також зменшити інтенсивність пероксидного ушкодження клітинних структур. У порівнянні з окремим використанням кожного препарату, комбіноване введення виявилось більш ефективним, що відкриває перспективи для створення нових патогенетично орієнтованих протизапальних засобів.

Розроблені експериментальні підходи, зокрема модель системної запальної відповіді, що використовувалась у дослідженні, пройшли державну реєстрацію як технологія під назвою «Технологія експериментального моделювання системної запальної відповіді» (реєстраційний № 0625U000025), що підтверджує можливість їх подальшого застосування у науково-дослідній практиці.

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.

12. Повнота опублікування результатів дисертації. Результати дослідження опубліковано в 11 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, одержано 1 реєстраційну картку технології. 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).

13. Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і результати дисертації були представлені та обговорені на на Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.), XXIII Читаннях імені В.В. Підвисоцького (Одеса, 16-17 травня 2024 р.), IX Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30-31 жовтня 2024 р.) та VII Науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 15 травня 2025 р.).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Моргун ЄО, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних факторів на показники системи оксиду азоту в крові шурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(4):212-218. doi: 10.31718/2077-1096.24.4.212 (Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Костенко В.О. здійснював загальне керівництво дослідженням).

2. Моргун ЄО, Соловйова НВ. Вплив поєданого застосування модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів AP-1 і Nrf2 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові шурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025; 25(1):128-133. doi: 10.31718/2077-1096.25.1.128 (Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Соловйова Н.В. здійснювала загальне керівництво дослідженням).

3. Morhun YeO, Kostenko VO, Mishchenko AV, Solovyova NV. Bortezomib and quercetin as effective modulators of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response and metabolic disorders. Modern medical technology. 2025;17(2):132-139. doi: 10.14739/mmt.2025.2.321622 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, лабораторні дослідження, аналіз літературних джерел, аналіз результатів, написання статті; Міщенко А.В. брав допоміжну участь у проведенні експерименту та лабораторних досліджень; Костенко В.О. і Соловйова Н.В. здійснювали загальне керівництво дослідженням).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Костенко ВО, Акімов ОС, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії

COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С. 42-43. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо закономірностей розвитку ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

5. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Модуляція редокс-чутливих транскрипційних факторів поліфенолами як засіб патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль; 2022. С. 33. (Безпосередньо здобувачем представлено результати щодо впливу кверцетину на запальні та нітрозильні порушення при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді).

6. Костенко ВО, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Гутнік ОМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Фенотипи системної запальної відповіді: спільні риси, унікальні особливості, експериментальне моделювання. XXIII читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 р.). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2024. С. 62-63. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо закономірностей розвитку ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

7. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Редокс-чутливі фактори транскрипції як перспективні мішені експериментальної терапії патології, асоційованої з системною запальною відповіддю. Патологічна фізіологія охорони здоров'я України: тези доп. IX Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 100-річчю Української патологічної фізіології (Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024 р.). Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2024. С. 122-124. (Безпосередньо здобувачем представлено результати щодо впливу модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції на запальні та нітрозильні порушення при ліпополісахарид-індукованій системній загальній відповіді).

8. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Системна запальна відповідь: інноваційні підходи до патогенетичної терапії. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30-31 жовтня 2024 р.): збірка тез та статей. Полтава; 2024. С.93-94. (Безпосередньо здобувачем представлено результати щодо закономірностей дії модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді).

9. Моргун ЄО. Синергічний протизапальний ефект бортезомібу і кверцетину у моделі системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з

міжнародною участю (Харків, 15 травня 2025 року). Харків: Вид-во НФаУ, 2025. С. 207.

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Kostenko V, Akimov O, Gutriik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.el5551. (Scopus, QI) (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо перспектив застосування флавоноїдів-модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді).

11. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Гутнік ОМ, Романцева Т.О., Моргун Є.О. Технологія експериментального моделювання системної запальної відповіді. Реєстраційна картка технології (РКТ): державний реєстраційний № 0625U000025. (Безпосередньо дисертантом експериментально обґрунтовано адекватність схеми введення ліпополісахариду щурам).

15. Характеристика здобувана, його творчий шлях у науці, ступінь її наукової зрілості тощо. Моргун Євген Олександрович, 1985 року народження, освіта вища, у 2008 році закінчив медичний факультет Української медичної стоматологічної академії МОЗ України за спеціальністю «Лікувальна справа». У 2008-2011 р.р. навчалася в інтернатурі зі спеціальності «Хірургія» на базі Української медичної стоматологічної академії МОЗ України. У 2015 році отримав сертифікат лікаря-спеціаліста за фахом «Онкохірургія». З 2012 року до теперішнього часу працює на посаді лікаря-онкохірурга Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної ради». З вересня 2022 р. навчається у заочній аспірантурі кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету.

За час виконання дисертаційної роботи здобувач набув теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Полтавському державному медичному університеті зі спеціальності 222 – Медицина, оволодів технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів на тваринах, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оригінальних та оглядових наукових публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з експериментальної та клінічної медицини. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників університету та здобувачів вищої освіти.

Індивідуальний план наукової роботи та індивідуальний навчальний план виконано в повному обсязі відповідно до змісту та встановлених термінів.

16. Оцінка дотримання здобувачем принципів академічної доброчесності. Здобувач успішно виконав індивідуальний план наукової

роботи, дотримуючись принципів академічної доброчесності на всіх етапах підготовки дисертації. Первинна експертиза дисертаційної роботи на наявність плагіату, проведена за допомогою відповідного програмного забезпечення згідно із Положенням «Про порядок перевірки у Полтавському державному медичному університеті текстових документів – дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань, засобів навчання, кваліфікаційних робіт, письмових робіт здобувачів освіти усіх рівнів на наявність плагіату», підтверджує оригінальність тексту, свідчить про відсутність академічного плагіату, фальсифікацій та інших порушень академічної доброчесності. Використання в дисертації та наукових публікаціях здобувана, в яких висвітлені основні наукові результати, наукових текстів, ідей, розробок, наукових результатів і матеріалів інших авторів супроводжується обов'язковим посиланням на автора та/або на джерело опублікування. Всі ідеї та положення, викладені у дисертаційній роботі Моргуна Євгена Олександровича, є оригінальними та належать здобувану.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті вважають, що дисертаційна робота аспіранта кафедри патофізіології Моргуна Євгена Олександровича за темою «Експериментальне обґрунтування поєднаного впливу протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукове завдання, що полягає у з'ясуванні ефективності застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 у комбінації з індукторами СИГНАЛЕНОГО шляху Nrf2-ARE як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків. Робота 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 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ 341 від 21.03.2022), та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 Медицина.

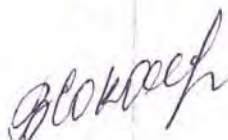
Висновок прийнято одноголосно.

Голова фахового семінару,
д.мед.наук, професор



Володимир БАШТАН

Секретар фахового семінару,
к.б.н., доцент



Валентина СОКОЛЕНКО