

ВІДГУК

офіційної опонентки Денефіль Ольги Володимирівни, докторки медичних наук, професорки, завідувача кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, на дисертаційну роботу аспірантки очної вечірньої форми навчання кафедри патофізіології Романцевої Тамари Олександрівни за темою «Метаболічні розлади сльозових залоз за умов формування системної запальної відповіді та їх корекція модуляторами специфічних факторів транскрипції» на здобуття ступеня доктора філософії, подану в разову спеціалізовану вчену раду, створену згідно з наказом ректора Полтавського державного медичного університету №40 від 05.02.2026 року на підставі рішення Вченої ради Полтавського державного медичного університету від 04 лютого 2026 року (протокол № 7) з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертації за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження. Сучасна патофізіологія та офтальмологія дедалі частіше розглядають патологію сльозових залоз не лише як локальний процес, а як органний прояв системних метаболічних і запальних порушень. Особливе місце серед них займає синдром системної запальної відповіді (СЗВ), який супроводжує широкий спектр захворювань і патологічних процесів – від метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу до тяжких травматичних, інфекційних і стрес-індукованих уражень. За цих умов сльозова залоза виступає вразливою мішенню СЗВ, що клінічно реалізується розвитком ксерофтальмії та синдрому сухого ока.

Незважаючи на значну поширеність цієї патології, молекулярні та метаболічні механізми ушкодження сльозових залоз при СЗВ залишаються недостатньо вивченими, а сучасні терапевтичні підходи мають переважно симптоматичний характер. Особливо актуальним є з'ясування ролі оксидативно-нітрозативного стресу та порушень метаболізму L-аргініну, які розглядаються як універсальні механізми клітинного пошкодження за умов хронічного низькоінтенсивного запалення.

В останні роки значну увагу приділяють редоксчутливим факторам транскрипції NF-κB і Nrf2, які є ключовими регуляторами запальної та антиоксидантної відповіді. Водночас дані щодо їх участі саме у патогенезі метаболічних розладів сльозових залоз є фрагментарними, а експериментальні роботи, що комплексно аналізують ці механізми за умов СЗВ, практично відсутні. Це формує чітку наукову нішу для виконання представленого дисертаційного дослідження.

Додаткової актуальності роботі надає її соціально-медичний контекст, з огляду на те, що СЗВ часто супроводжує бойову травму, опікові ушкодження та посттравматичні стресові розлади, у тому числі у військовослужбовців і ветеранів. У таких випадках збереження функції

сльозових залоз і профілактика ксерофтальмії мають важливе значення для якості життя, реабілітації та відновлення працездатності.

Таким чином, дисертаційна робота Тамари Олександрівни є актуальною, своєчасною та науково обґрунтованою, відповідає сучасним напрямкам розвитку патофізіології, офтальмології та експериментальної медицини й має безперечне теоретичне та прикладне значення.

2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами. 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). Здобувачка є співвиконавицею НДР.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність. Наукові положення, висновки та рекомендації, викладені у дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими та науково вірогідними, що зумовлено логічно вибудованою методологією дослідження, адекватним вибором експериментальної моделі та коректним застосуванням сучасних методів біохімічного аналізу. Дослідження виконане на лабораторних щурах-самцях лінії Вістар, що відповідає загальноприйнятим вимогам експериментальної патофізіології та забезпечує відтворюваність і порівнюваність отриманих результатів. Модель ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді є валідованою та широко використовується для аналізу системних запально-метаболических порушень, у тому числі з боку екзокринних залоз. Усі етапи дослідження здійснені з дотриманням норм біоетичної експертизи, що підтверджено позитивним рішенням комісії з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 245 від 22.01.2026).

Структура експерименту повністю відповідає поставленій меті та завданням: сформовано контрольні та дослідні групи, обґрунтовано вибір фармакологічних агентів – інгібіторів транскрипційного фактору NF-κB та індукторів сигнального шляху Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент, що дозволило цілеспрямовано дослідити їх вплив на ключові ланки метаболізму L-аргініну та оксидативно-нітрозативного стресу у сльозових залозах.

Достовірність отриманих результатів забезпечується достатнім обсягом експериментального матеріалу, використанням комплексу інформативних біохімічних показників (активність ізоформ NO-синтази, аргінази, орнітиндекарбоксилази, показники генерації активних форм кисню та нітрогену, маркери пероксидного окиснення ліпідів), а також коректною статистичною обробкою даних. Автором застосовано сучасні методи статистичного аналізу з урахуванням перевірки характеру розподілу, міжгрупових порівнянь і рівнів статистичної значущості.

Сформульовані у дисертації висновки є логічним узагальненням

отриманих експериментальних даних, не виходять за межі фактичного матеріалу та переконливо відображають встановлені закономірності. Особливо слід відзначити послідовність у доведенні ролі редоксчутливих транскрипційних факторів у формуванні метаболічних порушень слъзових залоз та обґрунтованість тверджень щодо коригувального потенціалу досліджуваних сполук.

Рекомендації, що випливають з результатів роботи, є науково аргументованими і базуються на комплексному аналізі експериментальних даних, що дозволяє розглядати їх як перспективні для подальших доклінічних досліджень.

Загалом дисертаційна робота характеризується високим рівнем методичної коректності, обґрунтованістю наукових положень і достовірністю висновків, що свідчить про належний рівень виконання дослідження та його відповідність вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

4. Новизна дослідження та отриманих результатів. Дисертаційне дослідження характеризується науковою новизною, яка полягає у комплексному розкритті метаболічних механізмів ушкодження слъзових залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. У роботі експериментально доведено, що введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* призводить до формування глибоких метаболічних порушень у слъзових залозах, які реалізуються через активацію індукцибельної NO-синтази, пригнічення аргіназного та орнітиндекарбоксілазного шляхів обміну L-аргініну, посилення генерації активних форм кисню та нітрогену, а також зниження антиоксидантного потенціалу тканин.

Важливим новим аспектом роботи є поглиблення уявлень про регуляторну роль редоксчутливих транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 у розвитку зазначених порушень. Авторкою вперше показано, що цілеспрямована модуляція цих сигнальних шляхів дозволяє істотно впливати на ключові ланки оксидативно-нітрозативного стресу та метаболізму L-аргініну у слъзових залозах за умов системного запалення.

Науково новими є результати, які свідчать, що як специфічні фармакологічні модулятори (піролідіндитіокарбамат амонію, диметилфумарат), так і природні біоактивні сполуки (кверцетин, сульфорафан) виявляють здатність зменшувати прояви оксидативно-нітрозативного стресу, нормалізувати метаболізм L-аргініну та відновлювати активність орнітиндекарбоксілази в тканинах слъзових залоз.

Особливої уваги заслуговує встановлений уперше факт, що індуктори Nrf2 не обмежуються лише пригніченням індукцибельної NO-синтази, а й сприяють активації конститутивних ізоформ ферменту, що свідчить про їх ширший відновлювальний та цитопротекторний потенціал. Це дозволяє розглядати зазначені сполуки як перспективні засоби патогенетичної корекції метаболічних порушень слъзових залоз за умов

системної запальної відповіді.

5. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження. Одержані в дисертаційній роботі результати мають суттєве теоретичне значення, оскільки істотно розширюють сучасні уявлення про патогенез ураження слъзових залоз за умов системної запальної відповіді. У роботі поглиблено розуміння ролі оксидативно-нітрозативного стресу та порушень метаболізму L-аргініну як ключових механізмів формування метаболічних і функціональних розладів слъзових залоз. Важливим теоретичним внеском є обґрунтування регуляторної ролі редоксчутливих транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 у визначенні спрямованості цих порушень – від прозапального до відновлювального метаболічного профілю.

Результати дослідження формують цілісну патофізіологічну концепцію участі системної запальної відповіді у розвитку дисфункції слъзових залоз та доповнюють теоретичні положення сучасної експериментальної патофізіології, офтальмології й біохімії запалення. Запропонований підхід до оцінки стану NO-синтазної системи, з урахуванням спряженості конститутивних ізоформ ферменту, має значення для подальших фундаментальних досліджень редокс-регуляції в екзокринних залозах.

Практичне значення роботи полягає в тому, що отримані дані можуть бути використані як експериментальне обґрунтування для розробки патогенетично орієнтованих підходів до корекції порушень функції слъзових залоз, асоційованих із системною запальною відповіддю. Показана ефективність фармакологічної модуляції транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 відкриває перспективи створення нових терапевтичних та профілактичних засобів, спрямованих на зменшення проявів оксидативно-нітрозативного стресу та відновлення метаболічного гомеостазу.

Особливу практичну цінність мають результати, що стосуються природних біоактивних сполук (кверцетину та сульфорафану), які характеризуються високим профілем безпеки та можуть бути розглянуті як основа для подальших доклінічних і клінічних досліджень у пацієнтів із патологією, що супроводжується системним запаленням і синдромом сухого ока. Крім того, розроблена та апробована експериментальна модель системної запальної відповіді має самостійне методичне значення і може бути використана в подальших біомедичних дослідженнях.

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 (м. Миколаїв).

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. Основні положення дисертаційної роботи було представлено на пленумі Українського наукового товариства патофізіологів (м. Тернопіль, 15–17 вересня 2022 р.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 26–28 жовтня 2022 р.), XXIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 16–17 травня 2024 р.), IX національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія охороні здоров'я України», присвяченому 100-річчю Української патологічної фізіології (м. Івано-Франківськ, 19–21 вересня 2024 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (м. Полтава, 30–31 жовтня 2024 р.), VII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 15 травня 2025 р.) та на науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (м. Полтава, 23–24 жовтня 2025 р.).

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 12 друкованих праць, 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). Окрім того, опубліковано 7 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).

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі. У дисертаційній роботі Тамари Олександрівни не виявлено фактів академічного плагіату, фальсифікації даних чи інших порушень академічної доброчесності, які могли б викликати сумнів щодо самостійності проведеного ним наукового дослідження. Робота вирізняється оригінальністю викладу, а всі використані джерела належним чином процитовані та відображені в переліку літератури.

8. Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Рукопис дисертації Тамари Олександрівни відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами, внесеними наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019. Дисертація викладена державною мовою на 201 сторінці комп'ютерного набору, містить 40 рисунків і 8 таблиць. Структура роботи

включає анотацію, вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів і методів дослідження, 3 розділи з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що налічує 282 джерела (39 кирилицею та 243 латиницею).

У вступі автором аргументовано обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету й завдання дослідження, визначено об'єкт і предмет, а також окреслено наукову новизну та практичну значущість роботи. Вступ логічно спрямовує читача до подальшого аналізу проблеми та чітко задає наукову логіку дослідження.

Перший розділ присвячений ґрунтовному аналізу сучасних літературних даних щодо механізмів патогенної дії системної запальної відповіді на метаболізм і функції слизових залоз людини та тварин. Особливу увагу приділено ролі редоксчутливих транскрипційних факторів у формуванні запальних і метаболічних порушень. Огляд літератури є систематизованим, критичним і чітко окреслює наукову нішу, яку заповнює дисертаційне дослідження.

Другий розділ містить детальний опис матеріалів і методів дослідження. Автор коректно обґрунтовує вибір експериментальної моделі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді, описує розподіл тварин на групи, біоетичні аспекти, методики введення фармакологічних агентів, біохімічні методи аналізу та статистичну обробку даних. Поданий матеріал свідчить про високий рівень методичної підготовки та забезпечує відтворюваність результатів.

Третій розділ присвячений дослідженню впливу ліпополісахариду *Salmonella typhi* на показники системної запальної відповіді, оксидативного метаболізму та обміну L-аргініну в крові й слизових залозах щурів. У цьому розділі автором переконливо продемонстровано формування оксидативно-нітрозативного стресу, активацію індукцибельної NO-синтази, пригнічення аргіназного та орнітиндекарбоксілазного шляхів і порушення антиоксидантного потенціалу, що створює патофізіологічне підґрунтя для подальших корекційних втручань.

Четвертий розділ логічно продовжує попередній і містить результати щодо впливу специфічних модуляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 (піролідиндітіокарбамату амонію та диметилфумарату) на перебіг системної запальної відповіді та метаболічні порушення в крові й слизових залозах. Показано їх здатність знижувати запальні та оксидативно-нітрозативні прояви, відновлювати баланс метаболізму L-аргініну та покращувати метаболічний стан слизових залоз.

П'ятий розділ присвячений аналізу коригувального впливу природних модуляторів NF-κB і Nrf2 – кверцетину та сульфорафану. У розділі переконливо продемонстровано, що ці сполуки ефективно зменшують прояви запалення, знижують активність індукцибельної NO-синтази, інтенсивність утворення активних форм кисню та нітрогену, а також сприяють активації проліферативного напрямку метаболізму L-

аргініну, що має важливе значення для відновлення трофіки тканин.

Шостий розділ містить узагальнення та глибокий аналіз отриманих результатів, у якому авторка формує цілісну патогенетичну концепцію метаболічних порушень слъзових залоз за умов системної запальної відповіді та обґрунтовує механізми коригувальної дії досліджуваних модуляторів.

У висновках чітко відображено досягнення мети дослідження та реалізацію поставлених завдань. Узагальнення подано послідовно, з наведенням кількісних показників, що відповідають результатам експериментів і не виходять за межі фактичного матеріалу.

Таким чином, структура дисертаційної роботи є логічною, послідовною та внутрішньо узгодженою, що свідчить про високий рівень наукової організації дослідження та забезпечує цілісність і переконливість отриманих результатів.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення. Попри загалом високий науковий рівень дисертаційної роботи, слід відзначити окремі зауваження щодо змісту та оформлення, які мають переважно редакційний і дискусійний характер та не впливають на загальні висновки дослідження.

1. У розділі огляду літератури подекуди спостерігається надмірна деталізація окремих загальнобіологічних і патофізіологічних положень, що дещо перевантажує текст і могло б бути скорочено без втрати інформативності, з більшим акцентом на аспектах, безпосередньо пов'язаних із функцією слъзових залоз.

2. Слід зауважити, що на поданій у роботі концептуальній схемі участі транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 у патогенезі метаболічних розладів слъзових залоз недостатньо повно відображено NO-синтазний та аргіназний шляхи метаболізму L-аргініну, зокрема у крові та гомогенаті слъзових залоз щурів. Це певною мірою знижує наочність схеми, оскільки саме ці метаболічні ланки були предметом детального експериментального аналізу та мають ключове значення для інтерпретації отриманих результатів. Доцільним було б доповнити схему відповідними взаємозв'язками між активністю ізоформ NO-синтази, аргіназного шляху та редоксчутливими факторами транскрипції, що підвищило б її інформативність і концептуальну завершеність.

3. Щодо оформлення, в окремих випадках мають місце поодинокі граматичні помилки, стилістичні та термінологічні неточності, що, однак, не ускладнюють сприйняття матеріалу.

Зазначені зауваження мають несуттєвий характер, не знижують наукової новизни, теоретичної та практичної значущості дисертації й не впливають на загальну позитивну оцінку виконаного дослідження.

У процесі рецензування роботи виникли питання дискусійного характеру, які можуть бути корисними для наукового обговорення під час захисту:

1. Чим відрізняються слъзові залози людини та щурів (морфологічно, метаболічно, функціонально)? Чи можна одержані в експерименті ре-

зультати естраполювати на людину?

2. Яке значення має одночасне пригнічення iNOS та активація cNOS у слизових залозах під дією диметилфумарату та сульфорафану?

3. Чому саме активація сигнального шляху Nrf2 зумовлює відновлювальний потенціал диметилфумарату і сульфорафану?

10. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Романцевої Тамари Олександрівни за темою «Метаболічні розлади слизових залоз за умов формування системної запальної відповіді та їх корекція модуляторами специфічних факторів транскрипції» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні закономірностей впливу специфічних і природних модуляторів редоксчутливих факторів транскрипції (інгібіторів NF-κB та індукторів сигнального шляху Nrf2 – антиоксидант респонсивний елемент) у патогенезі метаболічних розладів слизових залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, повнотою висвітлення результатів дослідження дисертація відповідає вимогам, передбаченим пунктами 6-8 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 12.01.2022 р. № 44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її авторка Романцева Тамара Олександрівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційна опонентка:

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я.Горбачевського Міністерства
охорони здоров'я України,
докторка медичних наук, професорка

Ольга ДЕНЕФІЛЬ