

ВІДГУК

офіційного опонента Марущак Марії Іванівни, завідувачки кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на дисертаційну роботу аспірантки очної (вечірньої) форми навчання кафедри патофізіології Таран Олени Василівни на тему «Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у патогенезі хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», подану в разову спеціалізовану вчену раду, створену згідно з наказом ректора Полтавського державного медичного університету №150 від 20.04.2023 на підставі рішення Вченої ради Полтавського державного медичного університету від 19 квітня 2023 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. На сучасному етапі розвитку медицини питання контролю операційної стрес-відповіді залишаються актуальними. Незважаючи на істотний прогрес, досягнутий у цій галузі, захист пацієнта від чинників хірургічної травми вважається недостатнім.

У наш час під хірургічною стрес-відповіддю мають на увазі комплекс змін нейро-ендокринного, метаболічного та запального характеру, що розвиваються внаслідок хірургічної травми. За відсутності відповідних протективних заходів ці зміни, навіть за умов малоінвазивних хірургічних втручань, стають джерелом тяжких післяопераційних ускладнень і патологічних процесів, що інколи можуть загрожувати життю хворих.

Основу патогенезу хірургічної травми становить системна запальна відповідь, яка у тяжких випадках проявляється у вигляді однойменного синдрому (англ. Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS),

наслідком якого є формування поліорганної дисфункції та недостатності. Найбільш небезпечні післяопераційні ускладнення виявляються за наявності коморбідних станів, що супроводжуються розвитком низькоінтенсивної системної запальної відповіді, наприклад, при серцево-судинних, ендокринних, ревматологічних захворюваннях і метаболічних розладах. Ці стани, як було виявлено, супроводжуються надмірним продукуванням активних форм кисню та нітрогену, що змінює редокс-потенціал тканин та активує залежні від нього транскрипційні фактори, зокрема, ядерний фактор капа В (NF-κB) та сигнальну систему Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент.

Проте роль цих транскрипційних факторів у механізмах метаболічних і прозапальних розладів, пов'язаних хірургічною травмою, залишається нез'ясованою. Все вище сказане зумовлює актуальність і своєчасність дисертаційного дослідження Таран Олени Василівни.

2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми Полтавського державного медичного університету «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувачка була співвиконавицею теми.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність. Дисертаційна робота Таран Олени Василівни ґрунтується на експериментах, в яких використано 56 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г. Відповідно поставленій меті та завданням дисертантка сформувала експериментальні групи, здійснила підбір сучасних інформативних методів дослідження. Всі експерименти проведені з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету

(протокол № 213 від 22.02.2023 р).

Дисертантка використовує сукупність методик дослідження, які належать до інформативних маркерів хірургічного стресу, системної запальної відповіді, стану вуглеводного та ліпідного метаболізму системи нітроген (II) оксиду та пероксидного окиснення ліпідів у крові, а також оксидативно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів сполучної тканини у гомогенаті тонкої кишки щурів. Усі отримані авторкою результати статистично оброблені із застосування адекватних методів статистичного аналізу. Отже, наведені в роботі результати та сформульовані висновки ґрунтуються на результатах, отриманих на основі експериментальних досліджень з використанням сучасних інформативних методів та статистично опрацьованих з достатнім ступенем вірогідності результатів.

4. Новизна дослідження та отриманих результатів. У дисертації вперше доведено, що активація стресреалізуючої системи та розвиток системної запальної відповіді після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді пов'язані з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент диметилфумарату за умов експерименту значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові та вміст гостро фазового білка церулоплазміну в сироватці крові.

Дисертанткою вперше виявлено, що розвиток гіперглікемії та порушень ліпідного спектру крові, а також зростання показників оксидативно-нітрозативного стресу (в крові та тканинах тонкої кишки) та деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів (в тканинах тонкої кишки) після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної

відповіді також пов'язані з позитивним регуляторним впливом NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент диметилфумарату за умов експерименту виявляють істотний коригуючий вплив на ці процеси.

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

5. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження. Отримані у дисертації Таран Олени Василівни результати розв'язують важливе наукове завдання, що полягає у з'ясуванні ролі редокс-чутливих транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах метаболічних розладів у організмі щурів за умов експериментальної хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Авторка пропонує нові підходи до прогнозування метаболічних розладів у післяопераційному періоді шляхом оцінки показників хірургічного стресу, системної запальної відповіді, оксидативно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів сполучної тканини.

Одержані результати обґрунтовують доцільність пошуку нових засобів, що попереджують патологічні наслідки хірургічного стресу та системної запальної відповіді, серед модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2.

Доведення за умов експерименту ефективності водорозчинної форми кверцетину (корвітину) є теоретичним підґрунтям для корекції післяопераційних метаболічних розладів і профілактики системних ускладнень при хірургічних втручаннях особливо за наявності ознак системної запальної відповіді.

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (цикл «Загальна патофізіологія в клінічній медицині для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів»), що підтверджено актами впровадження.

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р.), II науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2020 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 р., 6-8 жовтня 2021 р.), III науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р.), I

читаннях, присвячених проф. Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна) (Харків, 26 березня 2021 р.), III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р.), IV науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 листопада 2021 р.).

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з яких 3 статті у фахових журналах України, у тому числі 1 у журналі, що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”, 9 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 1 нововведення, внесене у «Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я».

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі. У дисертаційній роботі Таран Олени Василівни не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, усі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

8. Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Рукопис дисертації Таран Олени Василівни 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 192 сторінках

друкованого тексту, містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 2 розділи результатів власних досліджень, розділ «Аналіз і узагальнення отриманих результатів», висновки, список використаних джерел та додатки. Роботу проілюстровано 47 рисунками та 3 таблицями. Список використаних джерел налічує 247 найменувань, з них 44 кирилицею та 203 латиницею.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертантка пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про високий фаховий рівень дисертанта 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, зокрема, перелік наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації та ті, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації, наводиться список наукових форумів із зазначенням форми участі в них дисертантки, акти впровадження.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення. Дисертаційна робота Таран Олени Василівни за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Істотних недоліків, які б зменшили наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає. У порядку рекомендацій дисертантці варто було б звернути увагу на наступне:

1. У розділах результатів власних досліджень наводяться значення індексу атерогенності, проте методика розрахунку цього показника не представлена у розділі «Матеріали та методи».

2. Ілюстративний матеріал у розділах власних досліджень мав би сприйматися краще, якщо б авторка не обмежувалася наведенням статистичних показників, що характеризують ймовірність похибки, у описі

одержаних результатів, але і зробила би позначки щодо вірогідності відмінностей між групами тварин, що досліджувалися, на діаграмах.

3. У розділі «Матеріали та методи» потребує уточнення модель активації Nrf2 диметилфумаратом, тому що у тексті статті, на яку посилається авторка, цю сполуку вводять не лише внутрішньоочеревинно, але й перорально двічі на день.

4. Існують поодинокі невдалі фрази та стилістичні вирази.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні питання дискусійного характеру:

1. У тексті дисертації Ви вказуєте, що маркером хірургічного стресу є вміст у крові гомону надниркових залоз кортизолу. Проте у щурів основним глюкокортикоїдом вважається кортикостерон. Чому Ви досліджували саме кортизол?

2. За рахунок яких механізмів зростає продукція супероксидного аніон-радикала в кишечнику щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді?

10. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Таран Олени Василівни на тему «Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у патогенезі хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ролі редокс-чутливих транскрипційних факторів NF- κ B та Nrf2 у механізмах метаболічних розладів у організмі щурів за умов експериментальної хірургічної травми (лапаротомії) на тлі 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 Таран Олена Василівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри функціональної і лабораторної діагностики

Тернопільського національного

медичного університету імені І.Я. Горбачевського

МОЗ України, доктор медичних наук,

професор



Марія Марущак



Особистий підпис _____

завіряю

заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

