

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу Швайковської Олени Олегівни на тему: «Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я»

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ. Відомо, що до порушень структури та функції великих слинних залоз призводить низка соматичних захворювань, розвиток яких включає як ланку патогенезу системну запальну відповідь. Наприклад, при атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, метаболічному синдромі, хронічному гастриті, холециститі та інших захворюваннях внутрішніх органів у хворих виявляються сіалози та сіалоаденіти.

Нині з'ясована участь транскрипційних факторів NF-капа В та Nrf2 у механізмах низки захворювань, що супроводжуються розвитком системної запальної відповіді.

У найбільшій мірі вплив надмірної активації NF-кВ у тканинах слинних залоз досліджено у хворих з ксеростомією, зокрема синдромом Шегрена, автоімунним ураженням, яке відносять до системних захворювань сполучної тканини.

Недослідженою залишається роль редокс-чутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов системної запальної відповіді. Розв'язання цього питання є актуальним та дозволить розширити арсенал засобів попередження та лікування дисфункції великих слинних залоз при розвитку системної запальної відповіді як компонента патогенезу багатьох захворювань.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ. Представлена дисертаційна робота Швайковської Олени Олегівни є фрагментом науково-дослідницьких робіт Полтавського державного

медичного університету МОЗ України (до реорганізації – Української медичної стоматологічної академії) «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації №0114U004941) та «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Дисертантка була співвиконавицею НДР.

НАУКОВА НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ. Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дослідження проведено експериментальне вивчення ролі редокс-чутливих факторів транскрипції (NF-κB, Nrf2) у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Дисертанткою встановлено, що моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується розвитком декомпенсованого окисно-нітрозативного стресу у піднижньощелепних слинних залозах, порушує в них авторегуляцію рівня нітроген (II) оксиду, викликає деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу (колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів).

Авторкою вперше доведено роль NF-κB та сигнального шляху Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі окисно-нітрозативного стресу у піднижньощелепних слинних залозах при відтворенні ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Показано, що застосування за умов експерименту інгібітора ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора Nrf2 епігалокатехін-3-галату та водорозчинної форми кверцетину обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залозах ознаки окисно-нітрозативного стресу та покращує їхній функціональний стан.

Вперше показано, що застосування наведених біологічно активних сполук обмежує деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз.

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проведені дослідження дозволили удосконалити уявлення щодо ролі транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Дисертанткою теоретично й експериментально обґрунтовано доцільність подальшого дослідження інгібіторів транскрипційних чинників NF-κB та індукторів системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент як перспективних засобів патогенетичної терапії патології слинних залоз при системній запальній відповіді.

Цінними колективними розробками науковців за участю Олени Олегівни є корисні моделі «Спосіб експериментального моделювання системної запальної відповіді» (патент України № 128236) та «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» (патент України № 131230).

Результати дослідження впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрах патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Харківського національного медичного університету.

СТУПІНЬ ОБґРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків, рекомендацій забезпечений експериментальною частиною роботи та достатньою кількістю експериментальних спостережень.

Методологічний підхід, який використано при виконанні наукового дослідження, є правильним і оптимальним для розв'язання сформульованої

мети і завдань. Дослідження виконане з використанням сучасних біохімічних методів. Наукові положення аргументовані з позиції даних літератури. Наявні у дисертації рисунки та таблиці повністю відображають обсяг проведених досліджень та містять необхідну наукову інформацію. Цифрові дані опрацьовані методом варіаційної статистики, а обґрунтування наукових положень на підставі комплексних досліджень, складають підґрунтя для вірогідності тверджень і висновків, які не викликають жодних застережень.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження зроблені ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел. Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Висновки обґрунтовані і є логічним наслідком послідовно виконаних завдань дослідження, повністю впливають з фактичного матеріалу і мають теоретичне та практичне значення. Вся первинна документація оформлена правильно.

СТРУКТУРА ТА ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ. Методи досліджень, які були використані дисертантом в роботі, відповідають сучасному рівню досліджень, адекватні поставленим завданням і не викликають заперечень.

Вступ дисертації відображує актуальність обраної тем, дисертанткою розкриті сутність і стан наукової проблеми, обґрунтована доцільність проведення дослідження, вказаний зв'язок обраної тематики з відповідними науковими напрямками, чітко сформульовані мета, завдання та новизна результатів дослідження, викладене їхнє практичне значення. Наведені відомості про апробацію результатів дослідження та публікацію матеріалів за темою дисертації.

В розділі «Огляд літератури» враховані дані вітчизняних та іноземних літературних джерел останніх років. Докладно висвітлено сучасні уявлення про системну запальну відповідь та механізми пошкодження на її тлі слинних залоз людини та тварин, роль NF-κB у механізмах розвитку системної запальної відповіді та патології слинних залоз та участь системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі системної запальної

відповіді та ушкоджень слинних залоз. Огляд літератури повністю характеризує обрану проблематику, містить посилання на невирішені питання та необхідність проведення досліджень з обраної тематики.

В розділі «Матеріали та методи» висвітлені методики проведених досліджень. Дисертантка надає детальний розподіл експериментальних тварин. При роботі зі щурами авторка дотримувалася вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.) та інших нормативних документів з питань біоетики. Комісією з питань біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол №200 від 16.12.2021 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено. Слід зазначити, що всі методи дослідження відповідають сучасним вимогам.

У розділах власних досліджень наводяться одержані авторкою результати щодо впливу внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на маркери пошкодження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів (показники вироблення в них активних форм кисню та нітрогену, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, деполімеризації біополімерів сполучної тканини, активність альфа-амілази). простежено зміни цих показників при внутрішньоочеревинному введенні модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2, а саме піролідиндитіокарбамату амонію, епігалокатехіну-3-галату та водорозчинної форми кверцетину.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дається обговорення отриманих даних. Цей розділ дає повне уявлення про обсяг роботи, хід дослідження, отримані висновки, їх аналіз та порівняння із існуючими даними літератури.

Висновки роботи відповідають меті та завданням і логічно витікають з результатів проведених досліджень.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ. Основні положення і висновки дисертаційної роботи оприлюднено на багатьох міжнародних та всеукраїнських наукових форумах, зокрема на X науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Багаторівнева профілактика та діагностика в онкології», присвяченій 95-річчю з дня заснування Харківської медичної академії післядипломної освіти (Харків, 1-2 лютого 2018 р.), XVII читаннях імені В.В. Підвисоцького (Одеса, 24–25 травня 2018 р.), XI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р.), VII пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвячені 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 10-12 жовтня 2018 р.), XVIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 21-22 травня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.), II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 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.), 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.).

ПУБЛІКАЦІЇ. Основні наукові положення і висновки дисертації відображені в 20 наукових працях, з яких 4 статті надруковано у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі, виданому в країні Європейського Союзу (Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”, 13 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 2 патенти України на корисну модель.

ЗАВЕРШЕНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ ТА ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ЇЇ ЗМІСТУ ТА ОФОРМЛЕННЯ. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданнями, в якому обґрунтовано обрані методологічні і методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

При рецензуванні дисертації виникли такі зауваження та побажання:

1. Дисертаційне дослідження, на жаль, не прояснює, які морфологічні зміни відбуваються у великих слинних залозах за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Чим вона супроводжується – розвитком сіаладеніту, сіалозу? Вирішення цього питання може бути темою подальших наукових досліджень авторки.

2. Відмічається перевантаженість дисертаційної роботи фразеологічними зворотами, зустрічаються поодинокі граматичні та стилістичні помилки.

Але вищевказані недоліки не є принциповими та не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

Під час аналізу дисертації виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді. Як відомо, у слинних залозах на долю позаклітинного матриксу доводиться незначний відсоток маси органу. Головну функцію в них виконує залозистий епітелій. Тому я маю декілька

запитань з цього приводу:

1) які макромолекули утворюють позаклітинний матрикс у слинних залозах та де вони локалізовані?

2) чи виконують вони якусь функцію в слинних залозах окрім підтримки їхньої структури?

3) Ви вказуєте у тексті дисертації на участь сполучної тканини слинних залоз у патогенезі їх захворювань при системній патології. Наведіть, будь ласка, приклади, як це відбувається.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Швайковської Олени Олегівни на тему: «Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій отримано нові наукові результати, що вирішують актуальне наукове завдання щодо з'ясування ролі редокс-чутливих факторів транскрипції (NF- κ B, Nrf2) у патогенезі ушкоджень великих слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. 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), а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 Медицина.

Офіційний опонент

професор кафедри анатомії, клінічної анатомії

та оперативної хірургії Харківської державної медичної

академії післядипломної освіти МОЗ України

доктор медичних наук, професор



[Handwritten signature]

І.П. Колісник

Підпис _____ засвідчую
Вчений секретар

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]