

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу 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», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» до разової спеціалізованої вченої ради при Полтавському державному медичному університеті МОЗ України

1. Актуальність обраної теми. У сучасній біомедичній науці дедалі більшого значення набуває концепція системної запальної відповіді (СЗВ) як універсального механізму, що визначає перебіг і наслідки багатьох патологічних процесів незалежно від їх етіології. Особливої актуальності ця проблема набуває в онкології, де запалення перестало розглядатися виключно як супутнє явище і нині визнається одним із ключових чинників, що впливають на прогресування пухлин, ефективність лікування та розвиток ускладнень.

Зростання частоти коморбідних станів, за яких злоякісні новоутворення поєднуються з метаболічними, серцево-судинними або автоімунними захворюваннями, зумовлює необхідність пошуку нових патогенетично обґрунтованих підходів до корекції СЗВ. У таких умовах саме СЗВ виступає спільною патогенетичною платформою, що інтегрує імунні, оксидативні та метаболічні порушення, значно ускладнюючи клінічний перебіг захворювання.

Суттєвим досягненням останніх років стало поглиблення уявлень про роль транскрипційних факторів у регуляції СЗВ. Надмірна активація NF-κB і AP-1 розглядається не лише як тригер запального каскаду, але і як механізм, що підтримує метаболічну дезадаптацію, порушення клітинної життєздатності та резистентність до терапевтичних втручань. Водночас сигнальний шлях Nrf2–антиоксидант-респонсивний елемент набуває статусу одного з головних ендогенних регуляторів антиоксидантного захисту та клітинної адаптації до стресу.

На цьому тлі особливий інтерес викликає можливість фармакологічної модуляції зазначених сигнальних систем за допомогою протипухлинних препаратів, які вже використовуються або досліджуються в клінічній практиці. Однак їхній вплив на СЗВ та пов'язані з нею метаболічні порушення залишається суперечливим і недостатньо вивченим. Зокрема, відсутні системні експериментальні дослідження, що дозволяли б оцінити доцільність і ефективність поєданого впливу на прозапальні транскрипційні фактори та антиоксидантні сигнальні шляхи.

У цьому контексті обрана тема дисертаційної роботи, присвячена експериментальному обґрунтуванню комбінованого застосування інгібіторів транскрипційних факторів NF- κ B та AP-1 разом з індукторами сигнального шляху Nrf2, є актуальною та методологічно обґрунтованою. Вона відповідає сучасним тенденціям розвитку патофізіології, спрямованим на пошук багаторівневих підходів до корекції СЗВ та її метаболічних наслідків.

Отже, дисертаційне дослідження має безсумнівну наукову актуальність, оскільки спрямоване на вирішення важливої міждисциплінарної проблеми та створює передумови для формування нових патогенетично обґрунтованих стратегій фармакологічної корекції СЗВ в умовах онкологічної патології.

2. Зв'язок теми дисертації з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є самостійним фрагментом 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 номер: 0124U000092). Здобувач є співвиконавцем НДР.

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у комплексному експериментальному аналізі взаємодії прозапальних і цитопротекторних сигнальних шляхів у формуванні СЗВ та асоційованих із нею метаболічних порушень. Отримані

результати істотно розширюють сучасні уявлення про можливості фармакологічної модуляції редокс-чутливих транскрипційних факторів у патогенетичній терапії СЗВ.

Вперше встановлено, що поєднане фармакологічне пригнічення транскрипційних факторів NF-κB або AP-1 з одночасною активацією сигнального шляху Nrf2—антиоксидант-респонсивний елемент в умовах ліпополісахарид-індукованої СЗВ забезпечує якісно інший характер регуляції запального процесу порівняно з монотерапією, що проявляється більш глибокою нормалізацією ключових біохімічних маркерів СЗВ.

Вперше експериментально показано, що така комбінована фармакологічна дія призводить до спрямованої перебудови метаболізму оксиду азоту з пригніченням індукцибельної NO-синтази та активацією фізіологічних шляхів утилізації L-аргініну, що має принципове значення для розуміння механізмів антинітрозативної дії при СЗВ.

Вперше встановлено, що модуляція сигнального шляху Nrf2 у поєднанні з інгібуванням NF-κB або AP-1 впливає не лише на запальні та оксидативні процеси, але й на перебіг метаболічних порушень, зокрема показники вуглеводного та ліпідного обміну, що дозволяє розглядати зазначені комбінації препаратів як потенційні засоби корекції метаболічної дезадаптації за умов СЗВ.

Принципово новими є дані щодо неоднакової ефективності різних комбінацій інгібіторів транскрипційних факторів з індукторами Nrf2—антиоксидант-респонсивний елемент, зокрема виявлення випадків відсутності синергії або можливих антагоністичних ефектів на рівні процесів пероксидного окиснення ліпідів. Це свідчить про складний, контекст-залежний характер міжсигнальних взаємодій, що раніше експериментально не аналізувався.

Отримані результати забезпечують подальший розвиток концепції багаторівневої редокс-залежної регуляції СЗВ та формують наукове підґрунтя для переходу від монотаргетних до комбінованих патогенетично

обґрунтованих підходів у дослідженнях і корекції запальних і метаболічних порушень.

4. Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, підтверджується обґрунтованим вибором науково-методологічного підходу, який повністю відповідає меті та завданням дослідження. Робота виконана на достатньому експериментальному матеріалі – 70 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г, що відповідає загальноприйнятим стандартам для доклінічних біомедичних досліджень.

Згідно з протоколом №240 від 20.08.2025 р. засідання Комісії з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету, всі експерименти проведено відповідно до міжнародних та національних етичних вимог, включаючи положення «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», а також рекомендацій Європейського Союзу щодо біоетичного поводження з лабораторними тваринами.

Обґрунтованість положень дисертації забезпечується коректно спланованим експериментальним дизайном, використанням адекватної моделі ліпополісахарид-індукованої СЗВ та доцільним добром фармакологічних агентів. Застосовані біохімічні методи дозволяють всебічно оцінити як запальні, так і метаболічні зрушення.

Достовірність висновків підтверджується внутрішньою узгодженістю отриманих даних, їх статистичною обробкою та відповідністю сучасним літературним даним. Автор послідовно демонструє зв'язок між фармакологічною модуляцією транскрипційних факторів NF-κB і AP-1, активацією сигнального шляху Nrf2–антиоксидант-респонсивний елемент і змінами показників СЗВ, оксидативно-нітрозативного стресу й метаболічного гомеостазу.

Окремо слід відзначити, що сформульовані у роботі висновки не виходять за межі отриманих експериментальних даних. Автор уникає необґрунтованих екстраполяцій і, поряд із демонстрацією синергічних ефектів комбінованої терапії, звертає увагу на відсутність потенціювання або можливі антагоністичні взаємодії між окремими препаратами. Такий підхід свідчить про належний рівень наукової критичності та підвищує вірогідність зроблених узагальнень.

Таким чином, основні положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є науково обґрунтованими, достовірними та переконливими, що підтверджує високий рівень виконаного дослідження і відповідає вимогам, які висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

5. Теоретичне та практичне значення роботи. Дисертаційна робота має вагомое теоретичне значення, оскільки розширює сучасні уявлення про молекулярні механізми СЗВ як складного багаторівневого процесу, у якому тісно переплітаються прозапальні, антиоксидантні та метаболічні сигнальні шляхи. Отримані результати доповнюють наукові концепції щодо ролі транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 не лише як ключових регуляторів запалення, але і як важливих модифікаторів метаболічного гомеостазу за умов СЗВ.

Теоретично важливим є обґрунтування доцільності одночасної фармакологічної модуляції протилежно спрямованих сигнальних шляхів – пригнічення прозапальних каскадів із одночасною активацією цитопротекторного шляху Nrf2–антиоксидант-респонсивний елемент. Такий підхід поглиблює уявлення про редокс-залежну регуляцію СЗВ та формує підґрунтя для подальшого розвитку концепції багаторівневої патогенетичної корекції запальних і метаболічних порушень.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у створенні експериментальної основи для раціонального використання фармакологічних комбінацій, що поєднують інгібітори транскрипційних факторів з

індукторами сигнального шляху Nrf2. Отримані дані можуть бути використані при плануванні доклінічних досліджень нових протизапальних і метаболічно-спрямованих терапевтичних стратегій, зокрема в умовах СЗВ, асоційованої з онкологічною патологією.

Практичне значення також підтверджене отриманням автором реєстраційної картки технології «Технологія експериментального моделювання системної запальної відповіді» (реєстраційний № 0625U000025), що засвідчує можливість відтворення моделі з високою відтворюваністю для дослідницьких цілей.

6. Впровадження отриманих результатів. Одержані дисертантом результати 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. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні наукові результати та положення, що становлять зміст дисертаційної роботи, повною мірою відображено в опублікованих наукових працях. Загалом за темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, зокрема 4 статті, із них дві статті – у фаховому журналі України категорії Б, одна – у фаховому виданні категорії А, що індексується в міжнародній наукометричній базі Scopus, ще одна – в закордонному періодичному виданні, що входить до бази Scopus і належить до першого квартилю (Q1) згідно з класифікацією SCImago Journal and Country Rank. Крім того, автор опублікував 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, що свідчить про апробацію результатів дослідження у професійному середовищі.

Практичну цінність проведених досліджень підтверджено також оформленням реєстраційної картки технології.

Аналіз авторського внеску в опубліковані праці свідчить про провідну роль дисертанта в плануванні, проведенні досліджень і інтерпретації отриманих результатів, що додатково засвідчує високий рівень самостійності та наукової зрілості здобувача.

8. Оцінка структури дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 177 сторінках комп'ютерного набору і структурно відповідає встановленим вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Робота включає всі необхідні елементи: анотацію, вступ, огляд літератури, характеристику матеріалів і методів, результати власних досліджень, аналітичний розділ з обговоренням отриманих даних, висновки, список використаних джерел (306 найменувань, з яких 279 – латиницею) та додатки. Ілюстративний матеріал представлений 35 рисунками та 6 таблицями, що дозволяє візуалізувати отримані результати.

У «Висновках» чітко відображено досягнення поставленої мети та реалізацію наукових завдань, наведено узагальнення з відповідними кількісними показниками.

Таким чином, структура дисертаційної роботи є логічною, послідовною та відображає високий рівень наукової організації дослідження, що забезпечує цілісність та переконливість представлених результатів.

9. Відомості щодо відсутності порушень академічної доброчесності. У дисертаційній роботі не виявлено ознак академічного плагіату, фальсифікації даних чи інших порушень академічної доброчесності, які могли б поставити під сумнів авторство та самостійність проведеного дослідження. Текст роботи є оригінальним, усі використані джерела належним чином процитовані та наведені у списку літератури. Всі сформульовані в дисертації наукові положення, результати та висновки належать автору та є результатом його власної наукової діяльності.

10. Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. У цілому дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, принципових недоліків не виявлено. Водночас, поряд із загальнопозитивною оцінкою, варто звернути увагу на окремі аспекти, які могли б підвищити наукову цінність і методологічну довершеність дослідження:

1. У дисертаційній роботі заявлено дослідження впливу комбінацій фармакологічних засобів на перебіг СЗВ, однак вибір біохімічних і молекулярних маркерів, використаних для її оцінки, у тексті обґрунтовано недостатньо повно. Автором переважно аналізуються показники пероксидного окиснення ліпідів, активність NO-синтаз, а також лабораторні маркери ліпідного та вуглеводного обміну, які опосередковано відображають запальні процеси. Водночас зв'язок між цими показниками та інтенсивністю СЗВ потребує більш чіткого патофізіологічного обґрунтування. Розширене пояснення вибору саме цих маркерів у контексті заявленої теми дослідження сприяло б підвищенню концептуальної цілісності роботи та кращому узгодженню експериментального дизайну з поставленою науковою метою.

2. У дисертаційній роботі отримано переконливі експериментальні дані щодо впливу досліджуваних препаратів і їх комбінацій на показники оксидативно-нітрозативного стресу та метаболічні маркери, зокрема вміст вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, концентрацію церулоплазміну, активність ізоформ NO-синтази та показники ліпідного обміну. Водночас у розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» основний акцент зроблено на синергічну дію препаратів на рівні транскрипційних факторів NF- κ B, AP-1 та сигнального шляху Nrf2—антиоксидант-респонсивний елемент, хоча безпосередніх експериментальних даних щодо змін активності цих транскрипційних регуляторів у роботі не наведено.

3. У зв'язку з цим у роботі недостатньо чітко простежено причинно-наслідкові зв'язки між зафіксованими біохімічними змінами та відомими молекулярними механізмами дії досліджуваних препаратів. Більш розгорнута

інтерпретація отриманих результатів через призму сигнальних і транскрипційних механізмів, а також їх узагальнювальне схематичне представлення сприяли б підсиленню концептуальної обґрунтованості зроблених висновків і чіткішому співвіднесенню експериментальних даних із заявленою тематикою дисертаційного дослідження.

4. У тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні неточності, які не впливають на загальний зміст.

Зазначені зауваження мають переважно рекомендаційний характер, не знижують наукової цінності дисертаційної роботи й не впливають на її загальну позитивну оцінку.

У процесі ознайомлення з дисертацією виникли окремі питання, які доцільно було б обговорити в межах наукової дискусії:

1. Чи є зниження концентрації глюкози та тригліцеридів у крові прямим наслідком пригнічення транскрипційних факторів NF-κB і AP-1, чи це опосередковані ефекти протизапальної дії препаратів?

2. Чому Вами було обрано саме диметилфумарат і кверцетин для активації шляху Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент, і чи можна їх вважати функціонально рівнозначними?

3. Чи можна вважати зниження вмісту тригліцеридів і ліпопротеїнів дуже низької щільності універсальним ефектом індукторів Nrf2 за умов СЗВ?

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота 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» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення та здійснено нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ефективності застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 у комбінації з індукторами

сигнального шляху Nrf2–антиоксидант-респонсивний елемент як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків.

За методичним рівнем виконання досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів, повнотою їх оприлюднення у наукових публікаціях, а також за рівнем оригінальності тексту (відсутністю порушень принципів академічної доброчесності) дисертація відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 22 січня 2022 року № 44 та вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40, а автор дисертації, Моргун Євген Олександрович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент –

доктор медичних наук, професор,
проректор з науково-педагогічної роботи
та питань розвитку, професор кафедри
медико-біологічних дисциплін
Чорноморського національного університету
імені Петра Могили МОН України

 Микола КЛИМЕНКО