

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Явтушенка Івана Валерійовича «Роль транскрипційних чинників у патогенезі вільнорадикальних розладів у головному мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі», яка подана у спеціалізовану вчену раду ДФ 44.601.023 Полтавського державного медичного університету на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації зумовлена значною частотою випадків черепно-мозкових травм серед населення, тяжкістю ускладнень, тривалою втратою працездатності та високим рівнем летальності. Незважаючи на визнання провідними патогенетичними механізмами черепно-мозкових травм розвиток гіпоксії і локальної ішемії головного мозку, недостатньо з'ясованою залишається участь редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах метаболічних і функціональних змін у головному мозку. Саме тому актуальним та важливим є визначення ролі транскрипційних факторів NF-κB, AP-1 та NRF2 у механізмах вільнорадикальних розладів головноого мозку та розвиток неврологічного дефіциту у патогенезі наслідків експериментальної черепно-мозкової травми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планових науково-дослідницьких тем Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, зараз приєднаної до Полтавського державного медичного університету: «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).
Здобувач є співвиконавцем тем.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота представляє собою завершене наукове дослідження, в якому міститься цілісний підхід до вирішення складного завдання щодо встановлення ролі транскрипційних чинників у механізмах вільнорадикальних розладів у головному мозку та розвиток неврологічного дефіциту у ранньому періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

Методологічний підхід, що обрано при виконанні роботи, слід вважати правильним та оптимальним для розв'язування сформульованої мети і завдань дослідження. Дизайн дослідження та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати статистично значимі результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Все це складає підґрунтя достовірності положень, трактувань і висновків дисертаційного дослідження.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Дисертаційна робота містить цілу низку положень, що складають наукову новизну. Дисертантом з'ясовано закономірності розвитку окисно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів після моделювання черепно-мозкової травми, пов'язані з активністю транскрипційних чинників NF-κB та AP-1. Вперше виявлено, що інгібітори цих факторів (піролідиндитіокарбамат амонію та SR 11302) істотно зменшують в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу посттравматичного періоду утворення активних форм кисню та азоту, що супроводжується ослабленням пероксидного окиснення ліпідів та підвищенням антиоксидантного потенціалу.

Автором доведено, що транскрипційні фактори NF-κB та AP-1 є важливими чинниками патогенезу неврологічного дефіциту після відтворення черепно-мозкової травми. Вперше показано, що введення піролідиндитіокарбамату амонію та SR 11302 вірогідно підвищує виживаність щурів у динаміці періоду ранніх проявів травматичної хвороби та суттєво зменшує неврологічний дефіцит.

Вперше виявлено, що застосування індукторів транскрипційного чинника NRF2 (диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату) та призначення кверцетину суттєво зменшує в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу посттравматичного періоду ознаки оксидативно-нітрозативного стресу, підвищує виживаність щурів у динаміці періоду ранніх проявів травматичної хвороби після моделювання черепно-мозкової травми, суттєво обмежує впродовж першого тижня посттравматичного періоду ознаки неврологічного дефіциту.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення щодо патогенезу експериментальної черепно-мозкової травми. Автором доведено, що дослідження показників оксидативно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку лабораторних тварин може використовуватися в експериментальній медицині як чутливий метод оцінки тяжкості травматичної хвороби після нанесення ЧМТ. Матеріали дослідження експериментально підтверджують доцільність подальшого вивчення модуляторів транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 та NRF2 як перспективних засобів патогенетичної терапії наслідків ЧМТ у людей.

Автором запропоновано «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» (пат. 131230).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впроваджено у навчальний процес на кафедрі патофізіології

Української медичної стоматологічної академії, кафедри нормальної та патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, на кафедрі клінічної патологічної фізіології, топографічної 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 відповідними актами впровадження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах наукових форумів різного рівня.

За темою дисертації опубліковано 16 друкованих праць, з яких 4 статті у фахових журналах України, 1 статтю у фаховому журналі, виданому в країні ЄС (Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою "Scopus", 10 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій. Автором отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та зміст дисертації. Дисертація Явтушенка Івана Валерійовича викладена державною мовою на 217 сторінках машинопису і 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, додатків. Робота ілюстрована 56 таблицями та 27 рисунками. Список літератури містить 312 джерел (89 кирилицею та 221 латиницею).

Висновки дисертації сформульовані конкретно, чітко та повністю відповідають поставленим завданням та основному змісту одержаних результатів роботи. Список використаних літературних джерел містить

достатню кількість вітчизняних та закордонних авторів.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам. Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

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 наступні зауваження:

1. У вступі автор обмежився лише перерахуванням використаних методів дослідження. Проте, бажано було б змістовно відмітити, що саме досліджувалось кожним з них та детально обґрунтувати принцип вибору методів, що забезпечують достовірність отриманих результатів та висновків.

2. Для більш кращого сприйняття ілюстративного матеріалу доцільно було би позначити зірочками наведені на діаграмах стовпчики, що відображають вірогідні відмінності порівняно з контрольними групами.

3. Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», на наш погляд, перевантажений даними літературних джерел, які можна було би перенести у розділ 1.

4. У тексті дисертації зустрічаються деякі граматичні та стилістичні помилки.

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

Під час аналізу виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б

отримати відповіді:

1. Порушення функціонування сигнальних механізмів яких саме транскрипційних чинників, на Вашу думку, найбільш негативно впливає на вільнорадикальні розлади у головному мозку та розвиток неврологічного дефіциту за умов експериментальної черепно-мозкової травми та чому?

2. Яка із застосованих сполук (піролідиндитіокарбамат амонію, SR 11302, диметилфумарат та епігалокатехін-3-галат) є найбільш ефективною при експериментальному лікуванні наслідків черепно-мозкової травми та чому? Застосування яких з названих агентів Ви вважаєте найбільш перспективним?

Висновок. Дисертація Явтушенка Івана Валерійовича є завершеною науковою працею, що містить наукові положення, нові науково обгрунтовані теоретичні та експериментальні результати проведених здобувачем досліджень, вирішує важливе науково-практичне завдання медицини, а саме з'ясовує роль транскрипційних чинників у механізмах вільнорадикальних розладів у головному мозку та розвитку неврологічного дефіциту у ранньому періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

Проаналізувавши дисертаційну роботу, стає зрозумілим, що здобувач набув достатньо теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних завдань у галузі дослідницької діяльності, оволодів методологією наукової та педагогічної діяльності, здійснив власне наукове дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

Таким чином дисертаційна робота Явтушенка Івана Валерійовича «Роль транскрипційних чинників у патогенезі вільнорадикальних розладів у головному мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі»

повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент –

Завідувачка кафедри клінічної

патофізіології,

топографічної анатомії та оперативної хірургії

Харківської медичної академії

післядипломної освіти МОЗ України

д.мед.н., професор

