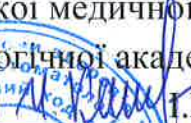


ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Української медичної
стоматологічної академії
професор  І.П.Кайдашев

2021 р.



ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

за результатами фахового семінару при Українській медичній стоматологічній академії щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи очного аспіранта Явтушенка Івана Валерійовича за темою «Роль транскрипційних чинників у патогенезі вільнорадикальних розладів у головному мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі», поданої на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина (протокол № 5 від 22 квітня 2021 року)

Голова засідання - д.мед.н., професор Міщенко І.В.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні: співробітники кафедри патофізіології: зав. каф., д.мед.н., професор Костенко В.О.; к.мед.н., доцент Гришко Ю.М.; к.мед.н., доцент Денисенко С.Ф.; к.мед.н., доцент Єлінська А.М.; к.мед.н., доцент Міщенко А.В., к.мед.н., доцент Соловйова Н.В.; завідувач нейрохірургічного відділення Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Склясовського Полтавської обласної ради», к.мед.н. Тончев М.Д.; співробітники кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією: зав. каф., к.мед.н., доцент Луценко Р.В.; к.мед.н., доцент Капустянська А.А.; співробітники кафедри фізіології: зав.каф., д.мед.н. професор Міщенко І.В.;

д.мед.н., проф. Весніна Л.Е., д.мед.н., професор Запорожець Т.М., к.б.н., доцент Соколенко В.М; професорка кафедри біологічної та біоорганічної хімії, д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г.; зав. каф. кафедри гігієни та екології, д.мед.н., професор Катрушов О.В.; зав. каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, організації та економіки охорони здоров'я з лікарсько-трудовою експертизою, д.мед.н., професор Голованова І.А.; викладач кафедри медицини катастроф та військової медицини, к.мед.н., Левков А.А.; зав. каф. шкірних та венеричних хвороб, к.мед.н., доцент Ємченко Я.О.; директорка НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики к.мед.н., ст.н.сп. Шликова О.А.

Всього присутніх: 19 осіб.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи очного аспіранта кафедри патофізіології Явтушенка Івана Валерійовича за темою «Роль транскрипційних чинників у патогенезі вільнорадикальних розладів у головному мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація 14.03.04 «Патологічна фізіологія»).

Тема дисертації затверджена на засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Української медичної стоматологічної академії (протокол №4 від 10.10.2017 р.).

Дисертація виконана на базі Української медичної стоматологічної академії.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Костенко Віталій Олександрович, завідувач кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії.

Рецензенти:

Весніна Людмила Едуардівна, доктор медичних наук, професор, професорка кафедри фізіології УМСА, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким

підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікацію у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула ступінь науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Луценко Руслан Володимирович, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією УМСА, має 3 наукові публікації, опублікованих за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 2 публікації у виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection; не входив до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобув ступінь науковий ступінь кандидата наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь очного аспіранта кафедри патофізіології Явтушенка Івана Валерійовича.

Вельмишановний голову! Вельмишановні учасники фахового семінару!

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) вважається головною причиною смерті осіб віком до 45 років [185]. Окрім того, за прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 20-х роках XXI століття ЧМТ має стати третьою провідною причиною смерті та втрати працездатності в усіх вікових групах. ЧМТ тільки у США щорічно призводить до вражаючих 6 мільярдів доларів прямих витрат і понад 40 мільярдів доларів непрямих витрат.

Більшість дослідників вважають, що провідними патогенетичними механізмами ЧМТ є гіпоксія і локальна ішемія головного мозку. За цих умов значно активується утворення активних форм кисню та азоту (АФК / АФА), що зумовлює активацію у тканині мозку відьнорадикального окиснення з

розвитком комплексу структурно-функціональних порушень мембран нервових клітин.

В останні роки показано, що розвиток окисно-нітрозативного стресу регулюється активністю редоксчутливих транскрипційних факторів (NF-κB, AP-1, Nrf2 та ін.). При цьому повідомляється про можливість як деструктивних, так і нейропротективних наслідків активації цих чинників.

Проте участь редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах метаболічних і функціональних розладів у головному мозку за умов ЧМТ залишається недостатньо з'ясованою.

Метою цієї роботи було з'ясування ролі транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 та Nrf2 у механізмах вільнорадикальних розладів у головному мозку та розвитку неврологічного дефіциту за умов експериментальної черепно-мозкової травми.

Експерименти виконані на 166 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г. Розподіл тварин за групами експерименту наведено на слайді.

Відтворювали модель ЧМТ, яка за даними Єльського та Зябліцева має відповідати середньому ступеню тяжкості. Для цього під ефірним наркозом здійснювали фіксацію тварин, голови яких поміщали під металеві трубки, через які забезпечували вільне падіння вантажу масою 66.7 г з висоти 65 см.

Інгібітор активації NF-κB та AP-1 (амонію піролідиндитіокарбамат та SR 11302, відповідно), індуктори Nrf2 (диметилфумарат і епігалокатехін-3-галат, а також інгібітор протеасоми кверцетин (у вигляді його водорозчинної форми – корвітину) вводили щурам після відтворення ЧМТ протягом 7-діб внутрішньочеревинно.

Біохімічні методи дослідження наведено на слайді.

У гомогенаті великих півкуль головного мозку оцінювали швидкість утворення супероксидного аніон-радикала, активність NO-синтази (загальну NOS та її ізоформ), орнітиндекарбоксилази, вміст пероксинітритів, концентрацію ТБК-активних продуктів, активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази.

Для об'єктивної оцінки ступеня неврологічного дефіциту застосовували 100-бальну шкалу Todd та співавторів. Вивчення поведінкових реакцій тварин проводили за допомогою тестів «Темно-світла камера» та «Відкрите поле».

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics.

У динаміці періоду ранніх проявів травматичної хвороби після моделювання черепно-мозкової травми у тканині великих півкуль головного мозку щурів порівняно з результатами хибнотравмованих тварин збільшується вироблення супероксидного аніон-радикала мітохондріями, мікосомальними монооксигеназами та NO-синтазою та NADPH-оксидазою фагоцитів.

За цих умов істотно підвищується активність індукцибельної NO-синтази при зменшенні активності ферменту конкурентного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази; знижується індекс спряженості конститутивної ізоформи NO-синтази, зростає концентрація пероксинітриту, що свідчить про розвиток у тканині великих півкуль головного мозку окисно-нітрозативного стресу.

Наслідком цього є підвищення концентрації нейротоксичних вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – ТБК-реактантів та їх приросту за час інкубації гомогенату в прооксидантному буферному розчині, що вказує на зменшення антиоксидантного потенціалу у тканинах мозку. Це також підтверджується зниженням активності супероксиддисмутази та каталази.

Після моделювання експериментальної черепно-мозкової травми виживаність щурів, розрахована за процедурою Каплана-Мейера, становила на 3-тю добу – 53%; а на 7-му та 14-ту добу – 40%.

Протягом першого тижня посттравматичного періоду і більшості тварин виявляються ознаки неврологічного дефіциту: порушення м'язового тону, координації рухів і больової реакції.

Це супроводжується високими значеннями інтегрального показника неврологічного дефіциту (на 3-тю добу – 53.31 ± 2.47 балів, на 7-му добу – 51.33 ± 2.95 балів).

Результати тесту «темно-світла камера» демонструють, що щури, які перенесли ЧМТ, упродовж першого тижня після її нанесення знаходяться в стані пригнічення, обмежують своє переміщення та перебувають переважно в темному відсіку камери, що свідчить про їхню тривожність і зменшення дослідницької активності.

У тесті «відкрите поле» після ЧМТ спостерігалось збільшення латентного періоду, зменшення кількості вертикальних стійок, числа перетнутих квадратів, кількості виходів до центру. Ці дані відображають суттєве обмеження дослідницької активності. Виявляється значне збільшення числа актів грумінгу, що є проявом «замісної» поведінки за умов безвихідної стресорної ситуації.

Застосування всіх модуляторів транскрипційних чинників, що досліджувалися, істотно зменшує в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу посттравматичного періоду генерацію супероксидного аніон-радикала мітохондріями, мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою, а також NADPH-оксидазою лейкоцитів і гліальних клітин.

За цих умов введення модуляторів транскрипційних чинників супроводжується зменшує активність індукцибельної NO-синтази при збільшенні активності її конкурентного ферменту – орнітиндекарбоксилази.

При цьому піролідиндитіокарбамату амонію, SR 11302, диметилфумарат та кверцетин, на відміну від епігалокатехін-3-галату, виявляють здатність покращувати спряженність конститутивних ізоформ NO-синтази та обмежувати концентрацію пероксинітриту.

Наслідком обмеження окисно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів після моделювання черепно-мозкової травми під дією наведених модуляторів транскрипційних чинників є зменшення концентрації ТБК-активних сполук та їхнього приросту за час інкубації гомогенату в

прооксидантному буферному розчині, що вказує на обмеження пероксидного окиснення ліпідів та збільшення антиоксидантного потенціалу в тканинах мозку. Це також підтверджується підвищенням активності супероксиддисмутази та каталази.

Введення модуляторів транскрипційних чинників, що вивчалися, вірогідно підвищує виживаність щурів у динаміці періоду ранніх проявів травматичної хвороби. Найбільш ефективними засобами виявилися піролідиндитіокарбамат амонію та диметилфумарат.

Введення наведених модуляторів транскрипційних чинників істотно обмежує впродовж першого тижня посттравматичного періоду порушення м'язового тону, координації рухів та больової реакції, що супроводжується суттєвим зменшенням інтегрального показника неврологічного дефіциту.

За позитивною дією з обмеження неврологічного дефіциту засоби утворюють такий ряд: піролідиндитіокарбамат амонію (найбільш ефективний), диметилфумарат, кверцетин, SR 11302, та епігалокатехін-3-галат (найменш ефективний).

Застосування інгібіторів піролідиндитіокарбамату амонію, SR 11302 та кверцетину супроводжувалося найбільш значимими позитивними зрушеннями показників рухової активності щурів у «темно-світлій камері» та підвищенням кількості вертикальних стійок, числа перетнутих квадратів та виходів до центру в тесті «відкрите поле», що свідчить про покращення протягом першого тижня після відтворення ЧМТ показників дослідницької активності, орієнтувальної реакції та зменшення рівня емоційної тривожності та страху.

При застосуванні кверцетину істотного впливу на показник емоційної тривожності та страху (число актів грумінгу) не виявлено.

Таким чином, підбиваючи підсумки дослідження ролі редоксчутливих транскрипційних чинників (NF- κ B, AP-1, Nrf2) у механізмах вільнорадикальних розладів у головному мозку та розвитку неврологічного

дефіциту за умов експериментальної черепно-мозкової травми, можна констатувати розвиток окисно-нітрозативного стресу, що виявляється дизрегуляторним збільшенням вироблення супероксидного аніон-радикала, підвищенням активності індукбельної ізоформи синтази оксиду азоту при ослабленні конкурентного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну, зменшенням та порушенням спряженості конститутивного ізоферменту NO-синтази, зростанням концентрації пероксинітриду.

Показана роль транскрипційних факторів NF-κB і AP-1 як чинників патогенезу наведених порушень, а Nrf2-асоційованої сигнальної системи як шляху обмеження прогресування окисно-нітрозативного стресу та неврологічного дефіциту у ранньому посттравматичному періоді. З'ясовано закономірності нейротективної дії інгібіторів активації NF-κB та AP-1 (піролідиндитіокарбамату амонію та SR 11302, відповідно) та індукторів Nrf2 (диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату), а також водорозчинної форми кверцетину (корвітину) за умов відтворення у щурів черепно-мозкової травми.

На висновках дозвольте не зупинятися, оскільки вони роздані учасникам семінару.

Дякую за увагу!

Рецензенти дали позитивні рецензії.

Було задано 20 запитань, на які здобувачем дані відповіді.

В дискусії взяли участь: завідувач нейрохірургічного відділення Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», к.мед.н. Тончев М.Д.; професорка кафедри фізіології, д.мед.н., професор Запорожець Т.М.; завідувачка кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я, організації та економіки охорони здоров'я з лікарсько-трудовою експертизою, д.мед.н., професор Голованова І.А.; доцентка кафедри патофізіології, к.мед.н., доцент Денисенко С.В.; професорка кафедри біологічної та біоорганічної хімії, д.мед.н., професор Нетюхайло Л.Г.; доцентка кафедри патофізіології,

к.мед.н., доцент Єлінська А.М.; завідувач кафедри фізіології, д.мед.н., професор Міщенко І.В.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. Щорічно у світі від черепно-мозкової травми (ЧМТ) гинуть 1,5 млн осіб, а 2,4 млн стають інвалідами. Частота цієї травми в середньому становить 3-4 на 1000 населення. Серед усіх причин травматичної хвороби ЧМТ є однією з головних причин високої летальності та інвалідизації населення. Причому в Україні ці показники у 2-3 рази вище ніж у розвинутих країнах.

Летальність при ЧМТ у ранній період (протягом 2-х тижнів після травмування) зумовлена розвитком місцевих і системних циркуляторних, нейроендокринних та імунних уражень. Для проведення якісної ефективної терапії та розробки нових засобів лікування постраждалих із ЧМТ необхідне проведення досліджень патогенезу, в тому числі на молекулярному рівні.

Більшість дослідників вважають, що провідними патогенетичними механізмами ЧМТ є гіпоксія і локальна ішемія головного мозку. За цих умов значно активується утворення активних форм кисню та азоту (АФК / АФА), що зумовлює активацію у тканині мозку відьнорадикального окиснення з розвитком комплексу структурно-функціональних порушень біомембран нервових клітин.

В останні роки показано, що розвиток окисно-нітрозативного стресу пов'язаний із залученням сигнальних шляхів за участю транскрипційних чинників - ядерних факторів κB (NF-κB) і AP-1.

Проте участь транскрипційних чинників у механізмах метаболічних розладів у головному мозку та розвитку неврологічного дефіциту за умов ЧМТ залишається нез'ясованою. Вирішення цього питання дозволить розширити існуючі засоби попередження неврологічного дефіциту та лікування ускладнень, пов'язаних з ЧМТ.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету Української медичної

стоматологічної академії (протокол № 3 від 25.10.2017 р.) та засіданні проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Української медичної стоматологічної академії (протокол №4 від 10.10.2017 р.).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планових науково-дослідницьких тем Української медичної стоматологічної академії МОЗ України «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.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Здобувачем разом із науковим керівником розроблено програму, визначено мету та завдання дослідження, методичні підходи до його проведення. Дисертантом особисто здійснено опрацювання наукової літератури з досліджуваної проблеми, оволодіння необхідними методами досліджень, виконання експериментальних робіт, функціональних і нейроетологічних тестів, здійснення статистичної обробки отриманих результатів. Частина дослідів проведено разом із співавторами (аспірантками С.М. Назаренко, О.В. Таран, канд. мед. наук А.А. Левковим), які досліджували інші органи. Здобувачем особисто або у співавторстві підготовлено до друку наукові праці, у яких викладені основні положення дисертації, самостійно сформульовано основні положення та висновки.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота Явтушенка Івана Валерійовича виконана з використанням експериментальних, біохімічних, функціональних, нейроетологічних і математико-статистичних методів.. В експерименті була використана достатня для отримання вірогідних результатів кількість лабораторних тварин - 166 білих щурів-самців лінії Вістар. Представлені

автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження та експериментальні моделі є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 11-н від 10 березня 2021 року в складі Єрошенко Галини Анатоліївни, д.мед.н., професорки, завідувачки кафедри медичної біології (голова комісії), Нетюхайло Лілії Григорівни, д.мед.н., професорки, професорки кафедри біологічної та біоорганічної хімії, Міщенко Артура Володимировича, к.мед.н, доцента, доцента кафедри патофізіології, Скрипник Валентини Павлівни, головного метролога академії, перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Явтушенка Івана Валерійовича та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у ведені та оформлені первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених здобувачкою досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біомедичної етики. При роботі з тваринами здобувачка дотримувалася вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006 р.), Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Комісією з питань біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол №191 від 25.02.2021 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. Здобувачем виявлено, що розвиток окисно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів після моделювання черепно-мозкової травми пов'язаний з активністю транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 та NRF2. Вперше виявлено, що застосування інгібіторів NF-κB і AP-1 (піролідиндитіокарбамату амонію, SR 11302) та індукторів NRF2 (диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату) істотно зменшує в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу посттравматичного періоду генерацію активних форм кисню та азоту, що супроводжується ослабленням пероксидного окиснення ліпідів та підвищенням антиоксидантного потенціалу.

Дістало подальший розвиток уявлення, що транскрипційні фактори NF-κB та AP-1 є чинниками патогенезу неврологічного дефіциту після відтворення черепно-мозкової травми. Вперше показано, що введення диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату вірогідно 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.

Дістало подальший розвиток уявлення, що призначення кверцетину істотно обмежує в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу після відтворення черепно-мозкової травми ознаки окисно-нітрозативного стресу, підвищує виживаність щурів у динаміці періоду ранніх проявів травматичної хвороби після моделювання ЧМТ, істотно обмежує ознаки неврологічного дефіциту.

9. Теоретичне значення. Дисертаційна робота розв'язує важливу наукову задачу, яка полягає у з'ясуванні ролі транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 та Nrf2 у механізмах вільнорадикальних розладів у головному мозку та розвитку неврологічного дефіциту у ранньому періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертаційна робота викладена на 218 сторінках комп'ютерного набору, містить 56

таблиць та 27 рисунків. 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, який містить 313 джерел – 89 кирилицею та 224 латиницею, додатків. Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 №40 із змінами, внесеними Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

11. Практичне значення роботи. Робота містить експериментальне обґрунтування доцільності подальших досліджень модуляторів транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 та NRF2 як перспективних засобів патогенетичної терапії наслідків ЧМТ у людей.

Результати дослідження доводять, що оцінка показників окисно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку лабораторних тварин може використовуватися в експериментальній медицині як метод оцінки тяжкості травматичної хвороби після нанесення ЧМТ. Автором запропоновано «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» (пат. 131230).

Результати роботи впроваджено у навчальний процес на кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії, кафедрі 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)»).

12. Повнота опублікування результатів дисертації. За темою дисертації опубліковано 16 друкованих праць, з яких 4 статті у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі, виданому в країні ЄС

(Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”, 10 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п. 11 Постанови Кабінету Міністрів України № 167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р.

13. Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися 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 ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 24–25 травня 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.), XXII міжнародній медико-біологічній конференції молодих дослідників «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 20 квітня 2019 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.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та

клінічній медицині», присвяченій 70-річчю з дня народження професора В.М. Бобирьова (Полтава, 7–8 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.).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

Публікації, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Пригнічення транскрипційних чинників NF kappa B та AP-1 обмежує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020;20(1):80-85. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

2. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на неврологічний дефіцит у щурів після відтворення черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020; 20(2):198-202. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

3. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Вплив індукторів транскрипційного чинника NRF2 на вільнорадикальні процеси у щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5(4):117-123. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

4. Явтушенко ІВ, Левков АА, Костенко ВО. Зміни поведінкових реакцій щурів після відтворення черепно-мозкової травми та їхня корекція модуляторами транскрипційних чинників. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020; 20(4):157-162.

(Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

5. Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; LXXIII (10):2127-2132. (Безпосередньо дисертантом одержано та проаналізовано результати щодо здатності кверцетину пригнічувати окисно-нітрозативний стрес у головному мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми).

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Коваль МС, Ковальова ІО, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: X наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р.): мат. Тернопіль; 2017. С. 16. (Безпосередньо дисертанту належать дані щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу у головному мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми).

7. Явтушенко ІВ. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників NF-κB і AP-1 у розвитку окисно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів після черепно-мозкової травми. *Multilevel Prevention and Diagnosis in Oncology: Ukraine Pathophysiology and Biobank Conference* (Харків, 1-2 лютого 2018 р.). Харків; 2018. С. 43.

8. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловйова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Інгібітори активації транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 як засоби профілактики та патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу. *Бюлл. XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого* (г. Одесса, 24–25 мая 2018 г.). Одесса; 2018. С. 110-111. (Безпосередньо дисертанту належать дані щодо впливу інгібіторів активації

транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 на розвиток окисно-нітрозативного стресу у головному мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми).

9. Явтушенко ІВ, Левков АА. Роль транскрипційного чинника AP-1 у розвитку метаболічних і функціональних порушень у великих півкулях головного мозку щурів після черепно-мозкової травми. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка : мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 101. (Особиста участь дисертанта – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

10. Явтушенко ИВ. Роль транскрипционных факторов NF-карра В и AP-1 в механизмах свободнорадикального повреждения головного мозга и развития неврологического дефицита у крыс после экспериментальной черепно-мозговой травмы. Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: тез. XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. СПб.: Изд-во СПбГУ; 2019. - С. 577-578.

11. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловйова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюл. XVIII читань ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 21–22 травня 2019 р.). Одеса; 2019. С. 100-101. (Безпосередньо дисертанту належать дані щодо впливу модуляторів активації транскрипційних чинників на розвиток окисно-нітрозативного стресу у головному мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми).

12. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників

транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29. (Безпосередньо дисертанту належать дані щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі дизрегуляторної патології на прикладі функціонально-метаболических розладів головному мозку щурів після відтворення черепно-мозкової травми).

13. Явтушенко ІВ. Вплив інгібіторів активації транскрипційних факторів NF- κ B і AP-1 на розвиток неврологічного дефіциту у щурів після експериментальної черепно-мозкової травми. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей II Науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 386-387.

14. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256. (Безпосередньо дисертанту належать дані щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників у дизрегуляторних механізмах окисно-нітрозативного стресу на прикладі функціонально-метаболических розладів головному мозку щурів після відтворення черепно-мозкової травми).

15. Явтушенко ІВ, Назаренко СМ, Таран ОВ. Вплив кверцетину на вільнорадикальні процеси в організмі щурів при відтворенні різних моделей травматичної хвороби. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю

(15 травня 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 232-233. (Безпосередньо дисертантом одержано та проаналізовано результати щодо здатності кверцетину пригнічувати вільнорадикальні процеси у головному мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми).

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловйова НВ, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Патент України 131230; заявл. 25.06.2018; опубл. 10.01.2019, бюл. № 1/2019. (Безпосередньо дисертанту належать дані щодо позитивної дії водорозчинної форми кверцетину та епігалокатехін-3-галату щодо корекції показників окисно-нітрозативного стресу на прикладі функціонально-метаболических розладів головному мозку щурів після відтворення черепно-мозкової травми).

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Явтушенка Івана Валерійовича відповідає спеціальності 222 – Медицина за спеціалізацією 14.03.04 «Патологічна фізіологія» згідно з її паспортом, затвердженим постановою президії ВАК України від 11.09.2002 р. № 14-09/8 за пунктом 2.4 напрямків досліджень: «Моделювання патологічних станів, процесів і хвороб з метою вивчення загальних і спеціальних закономірностей порушень і відновлення діяльності органів і функціональних систем організму, а також експериментальної терапії цих порушень».

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Явтушенко Іван Валерійович, 1989 року народження, освіта вища, у 2013 році закінчив медичний факультет Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України за спеціальністю “лікувальна справа”. З 2013 по 2016 р.р. – навчався в інтернатурі зі спеціальностей

«медицина невідкладних станів», «хірургія» та «нейрохірургія». З 2016 року працює лікарем-нейрохірургом нейрохірургічного відділення Комунального підприємства "Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради". З вересня 2017 р. навчається у очній (вечірній) аспірантурі кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії.

За період навчання у аспірантурі здобувач набув теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Українській медичній стоматологічній академії зі спеціальності 222 – Медицина, оволодів необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою лабораторних і нейроетологічних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів на тваринах, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оригінальних наукових публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з експериментальної та клінічної медицини. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників кафедри та здобувачів вищої освіти.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.

Українська медична стоматологічна академія має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки в Українській медичній стоматологічній академії текстових документів – кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України. Публікації та дисертаційна робота Явтушенка Івана Валерійовича не містять виявлених текстових та інших запозичень.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Полтавському державному медичному університеті (до реорганізації – Українській медичній стоматологічній академії) вважають, що дисертаційна робота заочного аспіранта Явтушенка Івана Валерійовича за темою «**Роль транскрипційних чинників у патогенезі вільнорадикальних розладів у головному мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі**» є закінченим науковим дослідженням, що розв’язує наукову задачу, яка полягає у з’ясуванні ролі транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 та Nrf2 у механізмах вільнорадикальних розладів у головному мозку та розвитку неврологічного дефіциту у ранньому періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р. № 167, та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 Медицина.

Висновок прийнято одногосно.

Голова фахового семінару,
д.мед.наук, професор



І.В. Міщенко

Рецензенти:

д.мед.наук, професор



Л.Е. Весніна

к.мед.наук, доцент



Р.В. Луценко