

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри медицини катастроф та військової медицини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, доктора медичних наук, професора Гудими Арсена Арсеновича на дисертаційну роботу Явтушенка Івана Валерійовича «Роль транскрипційних чинників у патогенезі вільнорадикальних розладів у головному мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 44.601.023 Полтавського державного медичного університету МОЗ України, що утворена наказом МОН України від 02.07.2021 р. № 765 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

**1. Актуальність теми дисертації.** Нейротравматизм залишається актуальною медичною та соціальною проблемою. За даними ВООЗ кількість хворих із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) збільшується на 2% щороку. У віковій категорії 20-40 років смертність від ЧМТ перевищує летальні випадки внаслідок серцево-судинних захворювань у 10 разів, а від злоякісних новоутворень – у 20 разів. Спостерігається тенденція до збільшення тяжкості ЧМТ, тривалого непритомного стану та різноманітних психічних порушень у реабілітаційному періоді. Тяжкі форми ізольованої ЧМТ зустрічаються у 40% випадків, смертність сягає від 30% до 50%, а при комбінованій ЧМТ – 68%. Наслідки ЧМТ призводять до зниження працездатності та інвалідизації у 50% – 100% хворих залежно від тяжкості травми та супутніх ушкоджень. Тільки 7% постраждалих, що вижили, одужують. Упродовж 2-10 років після травми у 90% пацієнтів, що перенесли ЧМТ, виявляються неврологічний дефіцит та психічні розлади. Отже, існуюче лікування недостатньо ефективне.

Нині відомою є участь редоксчутливих транскрипційних факторів у фізіології та патології ЦНС, зокрема, морфогенезі нервової тканини,

механізмах оксидативного стресу, патогенезі судинних і нейродегенеративних захворювань головного мозку.

Проте недостатньо з'ясованою залишається роль транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 та Nrf2 у механізмах розвитку травматичної хвороби та розладів головному мозку за умов ЧМТ, що обґрунтовує актуальність дослідження Івана Валерійовича.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патолофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (нині 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). Дисертант – співвиконавець НДР.

## **3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.**

Сформульовані в дисертації положення та висновки базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (166 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г) із застосуванням сучасних експериментальних, біохімічних, функціональних, нейроетологічних і математико-статистичних методів дослідження.

Усі проведені дослідження узгоджені Комісією з питань біоетики Української медичної стоматологічної академії, не містять даних, які суперечать сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Робота виконана на метрологічно повіреній дослідницькій апаратурі.

Достовірність отриманих результатів та висновків дисертаційної роботи засвідчується сучасними статистичними методами, проведеними з використанням програмного забезпечення.

**4. Новизна дослідження та одержаних результатів.** Автором встановлено, що активність транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 істотно впливає на розвиток окисно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів після моделювання ЧМТ.

Вперше виявлено, що застосування інгібіторів цих факторів (піролідиндитіокарбамату амонію, SR 11302), а також індукторів транскрипційного чинника NRF2 (диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату) зменшує в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу посттравматичного періоду вироблення активних форм оксигену та нітрогену, що супроводжується ослабленням пероксидного окиснення ліпідів та підвищенням антиоксидантного потенціалу.

Дістало подальший розвиток уявлення, що редоксчутливі транскрипційні фактори NF-κB, AP-1 та NRF2 є важливими чинниками патогенезу неврологічного дефіциту після відтворення черепно-мозкової травми, а їхні модулятори значно підвищують виживаність щурів у динаміці періоду ранніх проявів травматичної хвороби, суттєво зменшують інтегральний показник неврологічного дефіциту, покращують поведінкові реакції тварин.

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

**5. Теоретичне значення отриманих результатів.** Результати дисертаційної роботи формують нові уявлення щодо ролі транскрипційних

чинників NF- $\kappa$ B, AP-1 та Nrf2 у механізмах вільнорадикальних розладів у головному мозку та розвитку неврологічного дефіциту у ранньому періоді після відтворення експериментальної ЧМТ.

**6. Практичне значення отриманих результатів.** Дисертантом розроблено нові підходи до корекції наслідків ЧМТ та експериментально обґрунтовано доцільність подальшого дослідження інгібіторів транскрипційних чинників NF- $\kappa$ B та AP-1, а також індукторів NRF2, як перспективних засобів патогенетичної терапії травматичної хвороби, пов'язаної з ЧМТ. Одержані результати доводять, що визначення показників окисно-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. Автором запропоновано «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» (патент України на корисну модель № 131230).

Результати роботи впроваджено у навчальний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету, 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.

**7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

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, 1 патент України на корисну модель.

**8. Структура та зміст дисертації.** Дисертація Явтушенка Івана Валерійовича викладена державною мовою на 217 сторінці комп’ютерного набору, містить 56 таблиць та 27 рисунків. Складається з 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 312 джерел – 89 кирилицею та 221 латиницею, додатків.

У вступі дисертантом логічно та послідовно обґрунтована доцільність проведення дослідження, викладена мета та завдання, окреслені об’єкт та предмет дослідження. Сформульована наукова новизна і практичне значення отриманих даних, відображений особистий внесок автора та наведена інформація щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

Перший розділ (огляд літератури) складається з 2-х підрозділів, в яких висвітлено дані сучасної літератури по тим проблемам, що розробляються дисертантом. У першому підрозділі авторка наводить дані щодо механізмів пошкодження головного мозку за умов ЧМТ. У другому підрозділі розглядаються сучасні уявленні щодо ролі редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах травматичних, гемодинамічних та нейродегенеративних ушкоджень головного мозку.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант обґрунтовує принципи формування експериментальних груп щурів, розкриває дизайн дослідження, описує застосовані ним експериментальні, біохімічні, функціональні, нейроетологічні та математико-статистичні методи.

Третій розділ «Стан вільнорадикальних процесів у тканині головного мозку, неврологічний дефіцит та поведінкові реакції тварин за умов

відтворення черепно-мозкової травми» присвячений дослідженню генерації активних форм кисню та азоту, перебігу процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в тканині головного мозку, показників виживаності, неврологічного дефіциту та поведінкових реакцій щурів у динаміці розвитку травматичної хвороби головного мозку після експериментальної ЧМТ.

В четвертому розділі «Роль редоксчутливих факторів транскрипції NF- $\kappa$ B і AP-1 у метаболічних і функціональних розладах головного мозку після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми» наведено дані щодо впливу інгібіторів транскрипційних чинників NF- $\kappa$ B та AP-1, таких як амонію піролідиндитіокарбамат та SR 11302, на продукцію активних форм кисню та азоту, процеси пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в тканині головного мозку, показники виживаності, неврологічного дефіциту та поведінкових реакцій щурів у ранній період після відтворення ЧМТ.

У п'ятому розділі «Роль фактора транскрипції NRF2 у метаболічних і функціональних розладах головного мозку після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми» наведено результати щодо оцінки дії індукторів транскрипційного чинника NRF2 (диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату) на показники окислювально-азотувального стресу, процеси пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в тканині головного мозку, показники виживаності, неврологічного дефіциту та поведінкових реакцій щурів у ранній період після відтворення ЧМТ.

У шостому розділі «Вплив кверцетину на метаболічні та функціональні розлади головного мозку після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми» висвітлено дані щодо впливу водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на продукцію активних форм кисню та азоту, процеси пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в тканині головного мозку, показники виживаності, неврологічного дефіциту та поведінкових реакцій щурів у ранній період після відтворення ЧМТ.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автором представлено змістовий і глибокий аналіз отриманих результатів роботи у їхньому порівнянні з результатами інших дослідників.

На підставі отриманих результатів дисертаційної роботи дисертантом сформульовано 8 висновків, які логічно витікають з аналізу та обговорення отриманих результатів та повністю відповідають положенням, що були сформульовані в меті та завданнях роботи.

Дисертаційна робота написана грамотно. Матеріали досліджень, наукові положення та висновки викладені досить лаконічно. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та рисунками.

**9. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.** За результатами аналізу дисертаційної роботи Явтушенка Івана Валерійовича слід зазначити її важливість та значущість для сучасної патофізіології. Між тим, визнаючи здобутки дисертаційного дослідження, є необхідним звернути увагу на деякі недоліки, які не є принциповими та не знижують якість дисертаційної роботи.

Недоліки:

1. Дослідник для внутрішньочеревинного введення розчиняв індуктор Nrf2 диметилфумарат у 10% розчині диметилсульфоксиду, а хибнотравмованим тваринам як «плацебо» вводив відповідну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду. На нашу думку, контрольні тварини мали також одержувати розчин наведеного розчинника, оскільки диметилсульфоксид може виявляти певну фармакологічну дію (протизапальну та знеболювальну).

2. У розділі 2 при описі моделі ЧМТ доцільно було би розрахувати площу удару при падінні вантажу на голову тварині.

3. У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автору бажано було пояснити, чому модель, розрахована на відтворення ЧМТ середнього ступеня тяжкості, викликає летальність та неврологічні розлади,

які свідчать про більш тяжкий ступень травмування.

4. Дисертанту доцільно було би не обмежуватися підрахунком щурів зі збереженою та порушеною больової чутливістю при перевищенні часу латентного періоду больової реакції (понад 15 с) у тесті «Гаряча пластинка», а навести у дисертації кількісні результати вимірювання цього показника.

5. У тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки.

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

1. Патогенез нейрозапалення при ЧМТ пов'язаний із взаємодією молекулярних патернів, асоційованих з патогеном або пошкодженням (PAMPs і DAMPs) з патерн-розпізнавальними рецепторами (наприклад, Толл-подібними). Чому Ви робите акцент саме на активації транскрипційних чинників через зміни редокс-потенціалу, який при первинній активації цих факторів може бути не порушений?

2. Як Ви вважаєте, активація якого з факторів транскрипції (AP-1 або NF-κB) супроводжується більшими ушкодженнями після нанесення черепно-мозкової травми? Який із інгібіторів транскрипційних факторів, які Ви вивчали, є найбільш ефективним і чому?

## **ВИСНОВОК**

Розглянувши наукові публікації зараховані за темою дисертації, саму дисертаційну роботу Явтушенка Івана Валерійовича на тему «Роль транскрипційних чинників у патогенезі вільнорадикальних розладів у головному мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», вважаю, що робота є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, які надають нові уявлення про роль 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. Якість підготовки дисертаційної роботи свідчить про достатнє опанування компетентностями, необхідними для здійснення дослідницької діяльності.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота Явтушенка Івана Валерійовича на тему «Роль транскрипційних чинників у патогенезі вільнорадикальних розладів у головному мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі» відповідає п.п. 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 за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

### **Офіційний опонент**

Завідувач кафедри медицини катастроф та  
військової медицини Тернопільського  
національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського,  
доктор медичних наук, професор

А.А. Гудима



Особистий підпис \_\_\_\_\_  
завіряю  
Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету