

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента на дисертацію Таран Олени Василівни на тему: «Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у патогенезі хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді», подану до захисту на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222

«Медицина»

### **1. Актуальність вибраної теми дисертації.**

Враховуючи значний відсоток смертності від хірургічних операцій в структурі загальної смертності України та світу, хірургічну травму потрібно розглядати як небезпечний фактор, що може призвести до летальних випадків. Незважаючи на те, що прогрес у хірургічних техніках і післяопераційному догляді за хворим зробив хірургію менш небезпечною, хірурги, як правило, неохоче оперують пацієнтів з потенційно високим післяопераційним ризиком ускладнень. На післяопераційний результат впливає багато факторів, з поміж яких, важливе місце займають метаболічний синдром та синдром системної запальної відповіді. Метаболічний синдром (MetS) – це комбінація факторів ризику, які включають артеріальну гіпертензію, дисліпідемію (високі тригліцериди та низькі концентрації ліпопротеїнів високої щільності), гіперглікемію натще та вісцеральне ожиріння. Подібним чином синдром системної запальної відповіді (SIRS) є клінічно визначеним станом, який характеризується активацією прозапальних імунних шляхів, ендотеліальною дисфункцією та активацією коагуляції і часто спостерігається у госпіталізованих пацієнтів. У цьому контексті результати сучасних наукових досліджень демонструють, що пацієнти з MetS та/або SIRS мають вищі показники захворюваності, частішають випадки післяопераційної захворюваності, включаючи серцево-судинні ускладнення, і повільніше відновлення функції.

Відомо, що SIRS обтяжує хірургічну травму і призводить до розладів вуглеводного та ліпідного метаболізму, що може бути пов'язано з активацією

транскрипційного ядерного фактора капа В (NF-κB), який забезпечує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу, підвищення рівня прозапальних цитокінів та гострофазних білків, а також опосередковано інсулінорезистентність. Система Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент (ARE) є функціональним антагоністом NF-κB-залежної сигналізації. В той же час роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах метаболічних розладів, що розвиваються внаслідок хірургічної травми на тлі розвитку ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді до цього часу залишається нез'ясованою, що доводить актуальність і перспективність дисертаційного дослідження.

## **2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, а також вірогідність отриманих результатів.**

Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних експериментальних, біохімічних та математико-статистичних методів дослідження.

Експериментальні дослідження були проведені на 56 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г, що утримувались у віварії ПДМУ згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)».

Авторкою представлені положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики біохімічних досліджень, що описані в роботі, можуть бути відтвореними і повністю відповідають меті та завданням дослідження. Статистичне опрацювання даних проведено в повному обсязі.

Дисертацію побудовано за класичною схемою, 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

247 літературних джерел, додатків. Більшість робіт виконано в останні 15 років, отже, робота є сучасною.

**Характеристика змісту роботи.** Анотація оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, наведено список праць, у яких опубліковано наукові результати дисертації.

Огляд літератури, викладений на 21 сторінці тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. У цьому розділі висвітлено сучасні уявлення про клітинні та молекулярні механізми системних розладів за умов хірургічної травми. Представлені сучасні уявлення про роль системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі системної запальної відповіді, а також роль канонічного і неканонічного шляхів NF-κB у механізмах травматичної хвороби та системної запальної відповіді. Можна зробити висновок, що авторка здатна кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел щодо свого наукового напрямку. Виділені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Дисертантка виявила свою ґрунтовну обізнаність у питанні, якому присвячена дисертаційна робота.

Мета і завдання дослідження є логічними висновками основних положень огляду літератури.

Розділ 2 (матеріали і методи досліджень) викладено неповно. Результати наукових досліджень підлягали статистичному опрацюванню.

Розділ 3 присвячений вивченню метаболічних розладів в організмі щурів після нанесення абдомінальної хірургічної травми за умов тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*, зокрема, на показники системи оксиду азоту, пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного потенціалу, вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові, а, також, показники оксидативно-нітрозативного стресу і деструкції сполучної тканини тонкої кишки щурів.

Розділи 4 висвітлює результати застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату та водорозчинної форми кверцетину за умов поєднаного

впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* на маркери хірургічного стресу та гострофазової відповіді, показники системи оксиду азоту, пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного потенціалу, вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів, а, також, показники оксидативно-нітрозативного стресу і деструкції сполучної тканини тонкої кишки щурів.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професіональний аналіз та синтез даних, представлених в попередніх розділах роботи. Обговорення результатів дозволило автору підсумувати, що проведені дослідження вирішили основні завдання дисертації.

Вважаю, що отримані в роботі наукові дані обґрунтовані, мета, поставлена в роботі, досягнута, завдання вирішені.

**Новизна дослідження та одержаних наукових результатів.** Без сумніву, робота має наукову новизну, яка полягає у тому, що авторкою вперше показано, що дія чинників хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується суттєвим збільшенням концентрації маркеру хірургічного стресу – кортизолу в плазмі крові, зростанням рівня гіпер-пре  $\beta$ -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, зменшенням конститутивної NO-синтазної активності в крові щурів, зростанням у тканинах тонкої кишки вироблення супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами, мітохондріями та NADPH-оксидазою лейкоцитів), концентрації пероксинітритів та продуктів деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів порівняно з окремою дією названих чинників.

Виявлено, що активація стресреалізуючої системи та розвиток системної запальної відповіді після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді пов’язані з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF- $\kappa$ B та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Застосування інгібітора активації NF- $\kappa$ B піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE

диметилфумарату за умов експерименту значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові та вміст церулоплазміну в сироватці крові.

Вперше виявлено, що розвиток гіперглікемії та порушень ліпідного спектру крові, а також зростання показників оксидативно-нітрозативного стресу (в крові та тканинах тонкої кишки) та деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів (в тканинах тонкої кишки) після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді пов'язані з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідіндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов експерименту виявляють істотний коригуючий вплив на ці процеси.

Вперше виявлено, що введення водорозчинної форми кверцетину порівняно зі специфічними модуляторами редокс-чутливих транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 (піролідіндитіокарбаматом амонію та диметилфумаратом) за умов експерименту більш ефективно коригує концентрацію кортизолу в плазмі крові, вміст холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів у сироватці крові, концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів при інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині; порівняно з диметилфумаратом кверцетин здатний у більшій мірі обмежувати колагеноліз у тканинах тонкої кишки щурів.

**Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.**

У дисертаційній роботі запропоновано нові підходи до прогнозування метаболічних розладів у післяопераційному періоді шляхом оцінки показників хірургічного стресу, системної запальної відповіді, оксидативно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів сполучної тканини.

Одержані авторкою результати обґрунтовують доцільність пошуку нових засобів, що попереджують патологічні наслідки хірургічного стресу та

системної запальної відповіді, серед сполук - модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2.

Результати дослідження дозволяють рекомендувати водорозчинну форму кверцетину (корвітин) для подальшого дослідження як перспективний засіб профілактики системних ускладнень при хірургічних втручаннях особливо за умов хронічного низькоінтенсивного запалення з ознаками системної запальної відповіді.

Нововведення «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» внесено у «Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я» (вип. № 8, 2022 р., реєстр. № 155/8/22).

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (цикл «Загальна патофізіологія в клінічній медицині для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів»).

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За темою дисертації опубліковано 13 друкованих праць, з яких 3 статті у фахових журналах України, у тому числі 1 у журналі, що реферується міжнародною наукометричною базою "Scopus", 9 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 1 нововведення, внесене у «Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я».

**3. Зауваження щодо змісту й оформлення дисертації.** Позитивно характеризуючи дисертацію в цілому, необхідно звернути увагу на деякі її недоліки:

1. Графіки не дають можливості оцінити результати досліджень, оскільки не можливо встановити відповідність даних (стовпчики відрізняються за кольором, в описі під кожною діаграмою згадуються цифри, які не відображені на графіку).

2. Зустрічаються поодинокі не зовсім вдалі вирази, граматичні та стилістичні помилки.

Зазначені недоліки та зауваження не стосуються змісту дисертації по суті та ніяким чином не зменшують її загальну високу позитивну оцінку.

У порядку дискусії хотілося би почути від авторки пояснення на такі питання:

1. Для введення диметилфумарату Ви використовували 10% розчин диметилсульфоксиду, яка токсичність цієї речовини. Чи може введення цієї речовини призвести до перитоніту?

2. Класичними проявами стрес реалізуючої реакції є тріада Г. Сельє. Чи спостерігали Ви ерозії чи язви тонкого кишківника, збільшення наднирників і зменшення тимусу?

3. Введення водорозчинної форми кверцетину за умов експерименту значно зменшує розвиток гіперглікемії, гіпер-пре  $\beta$ -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії. Які механізми призводять до цього?

#### **4. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Таран Олени Олегівни на тему: «Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у патогенезі хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді» є закінченою науково-дослідною роботою, в якій містяться нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачкою досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медичної науки, а саме з'ясуванні ролі редокс-чутливих транскрипційних факторів NF- $\kappa$ B та Nrf2 у механізмах метаболічних розладів у організмі щурів за умов експериментальної хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

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

Таким чином, дисертаційна робота Таран Олени Олегівни повністю відповідає «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), щодо дисертацій на ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний рецензент –

доцент закладу вищої освіти

кафедри біологічної та біоорганічної хімії

Полтавського державного медичного університету,

кандидат медичних наук

Андрій Микитенко

Підпис засвідчую

Вчений секретар, доцент



Валентина Філатова