

ВІДГУК

офіційного опонента Регеди Михайла Степановича, Заслуженого працівника освіти України, доктора медичних наук, професора, Академіка АНВШ України, завідувача кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, на дисертаційну роботу аспірантки заочної форми навчання кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили, Козаєвої Ріти на тему «Механізми алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді, та їхня корекція поліфенолами», подану в разову спеціалізовану вчену раду на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження. Споживання алкоголю є поширеною практикою в сучасному суспільстві та може призводити до численних негативних наслідків для здоров'я. Один з таких негативних аспектів – ураження слинних залоз, що може спричинити низку серйозних проблем зі здоров'ям.

Слинні залози відіграють ключову роль у підтриманні здоров'я органів травлення. Етанол може спричиняти запальні процеси в цих залозах, що в свою чергу призводить до гіпосалівації та розвитку ксеростомії. Більш того, алкоголь ініціює системну запальну відповідь у організмі, що може посилювати ураження слинних залоз. З'ясування механізмів цього процесу є важливим для розробки ефективних методів попередження та лікування пошкодження цих органів.

У цьому контексті велике значення мають поліфеноли – природні сполуки, які містяться у харчових продуктах (наприклад, в червоному вині, чаї, овочах та фруктах). Дослідження впливу поліфенолів на слинні залози може

відкрити нові можливості для корекції ураження, зменшення запальних процесів та покращення стану ротової порожнини у людей, які вживають алкоголь. Розуміння механізмів алкоголь-індукованого ураження слинних залоз та ефективна корекція цього стану поліфенолами може мати велике значення для медицини та стоматології. Отже, дослідження пані Ріти є актуальним і своєчасним.

2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Клітинні та гуморальні механізми патологічних процесів і хвороб та розробка принципів і методів їхньої корекції», № державної реєстрації 0120U104996. Здобувачка була співвиконавицею теми.

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх вірогідність. Дисертаційна робота Козасвої Ріти ґрунтується на експериментах, в яких було використано 56 щурів лінії Вістар масою 205-220 г. Відповідно до поставленої мети та завдань здобувачка сформувала експериментальні групи, здійснила підбір сучасних інформативних методів дослідження. Усі експерименти було проведено з дотриманням правил біоетики, про що свідчить висновок комісії з питань етики Чорноморського національного університету імені Петра Могили (протокол № 19 від 14 березня 2023 р.).

Дисертантка використовує низку сучасних методів дослідження, зокрема: експериментальні (моделювання алкогольного ураження слинних залоз, системної запальної відповіді, а також терапевтичний вплив поліфенолів); імуноферментні (визначення вмісту прозапальних і протизапальних цитокінів, С-реактивного білка, концентрації аквапорину-5 в гомогенаті слинних залоз); біохімічні (визначення швидкості утворення супероксидного аніон-радикала, активності NO-синтази та її ізоформ, концентрації пероксинітриту і S-

нітрозотіолів, вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, активності супероксиддисмутази, каталази та альфа-амілази в гомогенаті слинних залоз); а також статистичні методи. Всі отримані авторкою результати статистично оброблені із застосування адекватних методів статистичного аналізу.

4. Новизна дослідження та отриманих результатів. У дисертації вперше доведено, що вживання алкоголю в умовах системної запальної відповіді, індукованої ліпополісахаридом, супроводжується істотнішим розвитком нітрооксидативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз порівняно з групами, де введені окремо ліпополісахарид або 40%-ий розчин етанолу. Це проявляється в підвищеній продукції супероксиду специфічними оксидоредуктазами, такими як мікросомальні монооксигенази, компоненти дихального ланцюга мітохондрій та НАДФН-оксидаза фагоцитів, а також в підвищеному рівні активності індукцибельної ізоформи NO-синтази, утворенні активних форм нітрогену (пероксинітриту та S-нітрозотіолів), вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Авторкою вперше було виявлено, що введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної реакції супроводжується значущим зменшенням активності альфа-амілази та концентрації аквапорину-5 у гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз.

Окрім того, було науково обґрунтовано, що введення куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу на тлі спільного введення 40%-го розчину етанолу та ліпополісахариду суттєво обмежує розвиток нітрооксидативного стресу в тканинах слинних залоз, покращує показники функціонального стану слинних залоз.

5. Теоретичне і практичне значення одержаних результатів дослідження. Одержані Рітою Козаєвою результати розв'язують важливе наукове завдання, що полягає у з'ясуванні закономірностей розвитку алкогольного ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та експериментальному обґрунтуванні

застосуванні поліфенолів як засобів патогенетичної терапії.

Отримані авторкою результати обґрунтовують можливості патогенетичної терапії патології слинних залоз при їх алкогольному ураженні за умови системної запальної відповіді поліфенолами.

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій. Основні положення дисертаційної роботи було оприлюднено на II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Перші читання, присвячені Д.О. Альперну: Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.), III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю: «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.), V науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 17 листопада 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2022» (Полтава, 2 грудня 2022 р.).

За матеріалами дисертації опубліковано 11 друкованих праць, з яких 2 статті у фахових журналах України та 1 стаття у науковому виданні країни ЄС

(Польща) і 1 стаття у науково-метричній базі Scopus, 7 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій.

7. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі. У дисертаційній роботі Козаєвої Ріти не встановлено ознак академічного плагіату, фальсифікації чи інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконання дисертантом представленого наукового дослідження. Текст є оригінальним, всі цитати коректно позначені та вказані в списку використаних джерел.

8. Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Рукопис дисертації Козаєвої Ріти відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами, внесеними наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

Дисертація викладена державною мовою на 171 сторінці друкованого тексту, містить 3 таблиці та 70 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 323 джерела – 79 кирилицею та 244 латиницею, додатків.

У першому розділі дисертації, що стосується огляду літератури висвітлюються сучасні та актуальні питання щодо «Механізми впливу алкоголю та хронічного дифузного запалення на метаболізм і функцію слинних залоз людини та тварин» і містить три підрозділи.

У другому розділі дається характеристика матеріалів та методів дослідження, які були використані у дисертаційній роботі.

У третьому розділі розглядаються питання щодо особливостей ролі окисно-нітрозативного стресу в механізмах функціонально-метаболических розладів слинних залоз щурів при їх алкогольному ураженні та системній запальній відповіді. Третій розділ містить три підрозділи, ілюстрований 3 таблицями та 11 рисунками і закінчується проміжними висновками.

У розділі 4 показано і обґрунтовано вплив куркуміну та біофлавоноїдів на метаболічні та функціональні розлади слинних залоз щурів при їх алкогольному ураженні та системній запальній відповіді. Цей розділ має 3 підрозділи та ілюстрований 20 рисунками.

У розділі 5 описуються результати та обговорюється вплив ресвератролу на метаболічні та функціональні розлади слинних залоз щурів при їх алкогольному ураженні та системній запальній відповіді. Розділ охоплює три підрозділи та налічує 20 рисунків.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» дисертантка пояснює отримані результати на основі їх порівняння з даними інших авторів, що свідчить про її високий фаховий рівень та набуті впродовж виконання освітньо-наукової програми компетентності.

У висновках, які повністю відповідають меті та завданням дослідження, лаконічно викладено основні отримані авторкою закономірності, які одночасно підтверджені окремими цифровими даними.

Завершують рукопис додатки до дисертаційного дослідження, які містять такі компоненти, як перелік опублікованих дисертанткою наукових праць, наводиться список наукових форумів із зазначенням форми участі в них здобувачки, акти впровадження.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення. Дисертаційна робота Козаєвої Ріти за змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам. Недоліків, які б істотно зменшували наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи немає. У порядку рекомендацій дисертантці варто було б звернути увагу на такі аспекти:

1. Оскільки дисертантка досліджувала у сироватці крові концентрацію цитокінів та С-реактивного білка імуноферментним методом у розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» доцільно було б надати докладний опис методики отримання сироватки крові. Крім того, важливо також було б детально пояснити методику отримання гомогенату слинних залоз.

2. Враховуючи досить низьку біодоступність більшості поліфенолів,

особливо ресвератролу, доцільно було би вказати у тексті дисертації, яким шляхом досягалося підвищення біодоступності цих сполук при їх внутрішньошлунковому введенні.

3. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі граматичні помилки, невдалі фрази та стилістичні вирази.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникли такі запитання, що мають дискусійний характер:

1. Ресвератрол, як відомо, є індуктором сиртуїнів. Чи можуть інші поліфеноли, що Ви досліджували, впливати на активність транскрипційних факторів через індукцію сиртуїнів?

2. Ви показали, що поліфеноли пригнічують оксидативний і нітрозативний стрес у тканинах слинних залоз. Чи всі ці процеси опосередковуються через вплив на транскрипційні фактори, або вони можуть безпосередньо взаємодіяти з активними формами кисню та нітрогену?

10. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висувуються до наукового ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Козаєвої Ріти на тему «Механізми алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді, та їхня корекція поліфенолами» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні закономірностей розвитку алкогольного ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та експериментальному обґрунтуванні застосуванні поліфенолів як засобів патогенетичної терапії.

Дисертація оформлена згідно з вимогами, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною теоретичним і практичним значенням отриманих результатів, повнотою висвітлення результатів дослідження дисертація відповідає вимогам, передбаченим пунктами 6-8 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 від 12.01.2022 р. № 44, які висувуються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її авторка, Козаєва Ріта, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

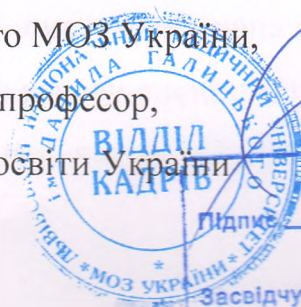
завідувач кафедри патологічної фізіології

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України,

доктор медичних наук, професор,

Заслужений працівник освіти України



Handwritten signature in blue ink.

Михайло Регеда

Засвідчую

Handwritten signature in blue ink.

Провідний фахівець
відділу кадрів
ЛМНУ ім. Данила Галицького