

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертацію аспірантки Козаєвої Ріти на тему: «Механізми алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді, та їхня корекція поліфенолами», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» до разової спеціалізованої вченої ради Чорноморського національного університету імені Петра Могили

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

Відомо, що низка захворювань супроводжується порушеннями структури та функції великих слинних залоз. Розвиток таких хвороб зазвичай супроводжується системною запальною відповіддю. Наприклад, пацієнти, які страждають від атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, метаболічного синдрому та інших захворювань внутрішніх органів, часто виявляють ознаки сіалозу та/або сіалоаденіту. Подібні розлади також відмічаються у людей, які зловживають алкогольними напоями.

Зв'язок між алкогольним споживанням та системною запальною відповіддю до цього часу залишається недостатньо з'ясованим. Розуміння цього зв'язку в контексті функціонально-метаболічних порушень слинних залоз важливе для більш глибокого розуміння впливу алкоголю на організм.

Раніше не вивчалася дія поліфенолів на метаболізм і функції слинних залоз за умови їх алкогольного ураження. Дослідження ефективності застосування куркуміну, флавоноїдів та ресвератролу як засобів корекції ураження слинних залоз може відкрити нові можливості для лікування та профілактики алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, що визначає актуальність і перспективність цієї дисертаційної роботи.

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

Аспірантка Козаєва Ріта була співвиконавицею НДР кафедри медичної

біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Клітинні та гуморальні механізми патологічних процесів і хвороб та розробка принципів і методів їхньої корекції» » (номер державної реєстрації 0120U104996).

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

Для експериментальних досліджень використано 56 лінійних щура масою 180-220 г. Досліди на тваринах проводили згідно з вимогами гуманного ставлення до них.

Авторкою представлено положення, висновки та рекомендації, що відповідають отриманим даним і є логічними наслідками результатів досліджень. Методики дослідження, 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, 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. 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 26 сторінках тексту, охоплює достатню кількість літературних джерел. У цьому розділі висвітлено сучасні уявлення щодо патогенезу алкогольного ураження слинних залоз та органів ротової порожнини, механізмів розладів слинних залоз за умов хронічного дифузного запалення та системної запальної відповіді, дії поліфенолів як засобів попередження та патогенетичної терапії алкоголь-індукованих уражень

внутрішніх органів, хронічного дифузного запалення та патології слинних залоз. Видно, що авторка здатна кваліфіковано аналізувати інформацію літературних джерел щодо свого наукового напрямку. Визначені основні проблеми, які недостатньо вивчені. Здобувачка виявила свою 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 повно. Результати наукових досліджень підлягали статистичному опрацюванню за допомогою наведених автором стандартних методів.

Розділ 3 присвячений вивченню ролі окисно-нітрозативного стресу в механізмах функціонально-метаболических розладів слинних залоз щурів при їх алкогольному ураженні та системній запальній відповіді. Досліджено маркери системної запальної відповіді, показники оксидативно-нітрозативного та функціонального стану тканинах піднижньощелепних слинних залоз при окремому та поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду.

У розділах 4 і 5 наводяться результати дослідження впливу куркуміну, флавоноїдів і ресвератролу на метаболическі та функціональні розлади слинних залоз щурів при їх алкогольному ураженні та системній запальній відповіді.

У розділі “Аналіз та узагальнення результатів” подано професіональний аналіз та синтез даних, представлених в попередніх розділах роботи. Обговорення результатів дозволило здобувачці 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 доведено, що введення розчину етанолу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді вірогідно збільшує прояви оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз порівняно з групами, де ліпополісахарид або алкоголь вводилися окремо. Авторка

дослідження вперше виявила, що введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді суттєво порушує функціональний стан слинних залоз (знижує в них активність  $\alpha$ -амілази та концентрацію аквапорину-5). Крім того, здобувачкою було досліджено та науково обґрунтовано, що одночасне введення куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу разом із 40%-им розчином етанолу та ліпополісахаридом суттєво обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах слинних залоз і покращує їх функціональний стан.

**Практичне значення одержаних результатів і можливі шляхи їх використання.** Результати досліджень здобувачки розширюють та доповнюють наші знання щодо патогенезу алкогольного ураження слинних залоз в умовах загальної соматичної патології, що супроводжується системною запальною реакцією.

Важливо відмітити, що результати цієї роботи обґрунтовують можливості патогенетичної терапії захворювань слинних залоз при їх ураженні алкоголем із залученням поліфенолів, таких як куркумін, флавоноїди та ресвератрол. Ці результати також підкреслюють важливість подальших доклінічних та клінічних досліджень куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу як потенційних засобів захисту та лікування захворювань слинних залоз.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, що підтверджено відповідними актами впровадження.

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

За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з яких 2 статті у фахових журналах України та 2 статті у наукових виданнях країн ЄС (Італія, Польща), 7 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій. 2 роботи з названих статей опубліковано в журналах, що реферуються міжнародною наукометричною базою "Scopus". У публікаціях відображено всі основні положення дисертаційної роботи. Матеріали дисертації апробовано на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях.

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

1. У дисертаційній роботі відсутнє обґрунтування необхідності дослідження саме піднижньощелепних слинних залоз.

2. Авторка представила статистичні показники, які оцінюють ймовірність похибки, у тексті розділів власних досліджень. Проте, для кращого візуального уявлення про результати, варто було б внести відповідні позначки на діаграмах, наприклад, у вигляді зірочок, які ілюструють вірогідність виявлення відмінностей між різними варіаційними рядами.

3. 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. Біофлавоноїди кверцетин і епігалокатехін-3-галат розглядається Вами як інгібітори NF-κB. Поясніть, будь ласка, ці сполуки мають однаковий механізм пригнічення цього транскрипційного фактора, чи є певні відмінності у їхніх ефектах?

2. Які перспективи є у використання поліфенолів для корекції системної запальної відповіді та профілактики захворювань слинних залоз саме у складі

алкогольних напоїв?

3. За рахунок яких механізмів, на Ваш погляд, зростає продукція супероксидного аніон-радикала в тканинах слинних залоз?

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

Дисертаційна робота КОЗАЄВОЇ РІТИ на тему: «МЕХАНІЗМИ АЛКОГОЛЬ-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ СЛИННИХ ЗАЛОЗ, МОДЕЛЬОВАНОГО НА ТЛІ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ, ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ ПОЛІФЕНОЛАМИ» 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 патогенетичне обґрунтування можливості використання поліфенолів як засобів патогенетичної терапії алкогольного ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Таким чином, дисертація КОЗАЄВОЇ РІТИ повністю відповідає пп. 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, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент –  
професор кафедри загальної та клінічної  
патофізіології імені Д.О. Альперна  
Харківського національного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



Олександр ШЕВЧЕНКО