

## Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу КОЗАЄВОЇ Ріти на тему: «Механізми алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді, та їхня корекція поліфенолами», подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я»

**АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ.** Відомо, що слинні залози виявляють значну вразливість до впливу різних патогенних чинників, оскільки вони тісно взаємодіють з іншими складовими системи травлення, органами серцево-судинної та видільної систем тощо. Тому будь-які ураження або дисфункції цих залоз можуть призвести до розвитку системної патології.

Іншою серйозною глобальною проблемою є зловживання алкоголем. Системна запальна відповідь, спричинена алкогольними напоями, є механізмом, який, як відомо, може сприяти ураженню слинних залоз. Розуміння цього зв'язку має велике значення для розробки нових методів профілактики та лікування цих залоз, у тому числі з використанням поліфенолів. Ці сполуки відомі своїми антиоксидантними та протизапальними властивостями. Дослідження можливості корекції ураження слинних залоз поліфенолами може сприяти розробці ефективних методів лікування та профілактики патології цих органів за умов системної запальної відповіді та алкогольної інтоксикації.

Таким чином, тема дисертації є актуальною та може бути корисною для попередження та лікування дисфункції великих слинних залоз при алкогольній інтоксикації та розвитку системної запальної відповіді як компонента патогенезу низки захворювань.

**ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ.** Представлена дисертаційна робота Ріти Козаєвої є фрагментом науково-дослідницької роботи Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Клітинні та гуморальні механізми патологічних

процесів і хвороб та розробка принципів і методів їхньої корекції» (№ державної реєстрації 0120U104996). Дисертантка була співвиконавицею НДР.

**НАУКОВА НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.** Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань дослідження проведено експериментальне вивчення закономірностей розвитку алкогольного ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та експериментальному обґрунтуванні застосуванні поліфенолів як засобів патогенетичної терапії.

Дисертанткою встановлено, що при вживанні алкоголю в умовах ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді спостерігається значне збільшення рівня оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз порівняно з групами, де ліпополісахарид або 40%-ий розчин етанолу вводили окремо. Це проявляється у підвищеній продукції супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами, ферментами дихального ланцюга мітохондрій та НАДФН-оксидазою лейкоцитів, збільшенні активності індукбельної ізоформи NO-синтази та концентрації активних форм азоту, таких як пероксинітрит та S-нітрозотіоли, а також у зростанні концентрації вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів.

Здобувачкою вперше було виявлено, що введення алкоголю у поєднанні з моделюванням ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується помітним зниженням активності  $\alpha$ -амілази та концентрації аквапорину 5 у гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз. Більше того, було науково обґрунтовано, що введення поліфенолів (куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу) разом із 40%-м розчином етанолу та ліпополісахаридом значно обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах слинних залоз та поліпшує показники функціонального стану цих залоз (збільшується активність  $\alpha$ -амілази та концентрація аквапорину 5).

ТЕОРЕТИЧНЕ І ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проведені дослідження дозволили удосконалити уявлення про патогенез алкогольного ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та експериментально обґрунтувати ефективність застосування поліфенолів як засобів патогенетичної терапії.

Результати роботи доводять доцільність подальшого доклінічного та клінічного дослідження куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу як протекторів слинних залоз.

Одержані авторкою результати 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.

СТУПІНЬ ОБҐРУНТОВАНOSTІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків, рекомендацій забезпечений експериментальною частиною роботи та достатньою кількістю експериментальних спостережень.

Методологічний підхід, який використано при виконанні наукового дослідження, є оптимальним для розв'язання сформульованої мети і завдань. Дослідження виконане з використанням сучасних імуноферментних і біохімічних методів. Наукові положення аргументовані з позиції даних літератури. Наявні у дисертації рисунки та таблиці повністю відображають обсяг проведених досліджень та містять необхідну наукову інформацію. Цифрові дані опрацьовані методом варіаційної статистики, а обґрунтування наукових положень на підставі комплексних досліджень, складають

підґрунтя для вірогідності тверджень і висновків, які не викликають жодних застережень.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження зроблені ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел. Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Висновки обґрунтовані і є логічним наслідком послідовно виконаних завдань дослідження, повністю впливають з фактичного матеріалу і мають теоретичне та практичне значення. Вся первинна документація оформлена правильно.

**СТРУКТУРА ТА ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ.** Методи досліджень, які були використані дисертантом в роботі, відповідають сучасному рівню досліджень, адекватні поставленим завданням і не викликають заперечень.

Вступ дисертації відображує актуальність обраної тем, дисертанткою розкриті сутність і стан наукової проблеми, обґрунтована доцільність проведення дослідження, вказаний зв'язок обраної тематики з відповідними науковими напрямками, чітко сформульовані мета, завдання та новизна результатів дослідження, викладене їхнє практичне значення. Наведені відомості про апробацію результатів дослідження та публікацію матеріалів за темою дисертації.

В розділі «Огляд літератури» враховані дані вітчизняних та іноземних літературних джерел останніх років. Докладно висвітлено сучасні уявлення про патогенез алкогольного ураження слинних залоз та органів ротової порожнини, механізми розладів слинних залоз за умов хронічного дифузного запалення та системної запальної відповіді, рослинні поліфеноли, як модулятори факторів транскрипції та засоби попередження та патогенетичної терапії алкоголь-індукованих уражень внутрішніх органів, хронічного дифузного запалення та патології слинних залоз. Огляд літератури повністю характеризує обрану проблематику, містить посилання на невирішені питання та необхідність проведення досліджень з обраної тематики.

В розділі «Матеріали та методи» висвітлені методики проведених досліджень. Дисертантка надає детальний розподіл експериментальних тварин. При роботі зі щурами авторка дотримувалася вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.) та інших нормативних документів з питань біоетики. Комісією з питань етики Чорноморського національного університету імені Петра Могили (протокол № 19 від 14 березня 2023 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено. Слід зазначити, що всі методи дослідження відповідають сучасним вимогам.

У розділах власних досліджень наводяться одержані авторкою результати щодо ролі окисно-нітрозативного стресу в механізмах функціонально-метаболических розладів слинних залоз щурів при їх алкогольному ураженні та системній запальній відповіді, впливу за цих умов куркуміну, біофлавоноїдів та ресвератролу на метаболічні та функціональні розлади слинних залоз. Досліджено вплив цих поліфенолів на маркери системної запальної відповіді, показники окисдатовно-нітрозативного стресу та функціонального стану піднижньощелепних слинних залоз.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дається обговорення отриманих даних. Цей розділ дає повне уявлення про обсяг роботи, хід дослідження, отримані висновки, їх аналіз та порівняння із існуючими даними літератури.

Висновки роботи відповідають меті та завданням і логічно витікають з результатів проведених досліджень.

**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.** Основні положення і висновки дисертаційної роботи оприлюднено на багатьох міжнародних та всеукраїнських наукових форумах, зокрема 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.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2022» (Полтава, 2 грудня 2022 р.).

**ПУБЛІКАЦІЇ.** Основні наукові положення та висновки дисертації відображені в 10 друкованих працях, з яких 2 статті у фахових журналах України та 2 статті у наукових виданнях країн Євросоюзу (Італія, Польща), 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій. Серед статей 2 роботи опубліковано у журналах, що реферуються міжнародною наукометричною базою “Scopus”.

**ДАНІ ПРО ВІДСУТНІСТЬ ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ.** Ознак порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Проведена первинна експертиза на наявність плагіату в дисертаційній роботі за допомогою відповідного програмного забезпечення, засвідчила оригінальність текстових даних, поданих у роботі. Це дозволяє стверджувати про відсутність академічного плагіату, фальсифікації та інших порушень академічної доброчесності. Усі ідеї та положення, викладені Рітою Козаєвою у дисертаційній роботі, належать авторці.

**ЗАВЕРШЕНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ ТА ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ЇЇ ЗМІСТУ ТА ОФОРМЛЕННЯ.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням з чітко визначеними та вирішеними метою та завданнями, в якому обґрунтовано обрані методологічні і методичні підходи. У виконаній роботі витримана послідовність наукового пошуку з наступним порівняльним аналізом отриманих даних. Отримані результати наукового дослідження слід вважати такими, що не викликають сумнівів.

При рецензуванні дисертації виникли такі зауваження та побажання:

1. На жаль, у дисертаційному дослідженні не розглянуто, ураження яких структур піднижньощелепних слинних залоз (проток, кінцевих відділів) та у якому вигляді (дистрофія, запалення, некроз або апоптоз клітин) відбувається в умовах алкогольної інтоксикації та системної запальної відповіді, індукованої ліпополісахаридом.

2. Дисертаційна робота одиничні граматичні та стилістичні помилки.

Але вищевказані недоліки не є принциповими та не впливають на наукову і практичну цінність роботи.

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

1. Які великі слинні залози є у щурів та чому Ваш вибір зупинився саме на дослідженні піднижньощелепних слинних залоз?

2. Які існують відмінності між слинними залозами щурів і людини? Чи можливо екстраполювати дані, які Ви отримали, на людину?

3. З чим ви пов'яжете збільшення продукції супероксиду при внесенні НАДН та НАДФН?

4. Що ви розумієте під терміном антиоксидантний потенціал?

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Ріти КОЗАЄВОЇ 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 отримано нові наукові результати, що вирішують актуальне наукове завдання щодо з'ясування закономірностей розвитку алкогольного ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та експериментальному обґрунтуванні застосуванні поліфенолів як засобів патогенетичної терапії.

Робота відповідає вимогам «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), а її авторка Ріта КОЗАЄВА заслуговує на присудження ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 Медицина.

**Офіційний опонент**

Завідувачка кафедри біології

Полтавського державного медичного

університету МОЗ України,

доктор медичних наук, професор



Галина ЄРОШЕНКО

Підпис засвідчую

Вчений секретар, доцент



Валентина ФІЛАТОВА