



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Черноморського національного
університету імені Петра Могили,
доктор технічних наук, професор

Л.П. Клименко

«17» квітня 2023 р.

ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

заочної аспірантки Ріти Козаєвої на тему: «Механізми алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді, та їхня корекція поліфенолами», поданої на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 – Медицина (протокол № 10 від 14 квітня 2023 року)

Голова засідання – завідувачка кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології, кандидат біологічних наук, доцент Корольова Ольга Вікторівна.

Секретар засідання – провідний фахівець кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Борохова Надія Дмитрівна.

На засіданні були присутні: співробітники кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології: завідувачка кафедри, кандидат біологічних наук, доцент Корольова Ольга Вікторівна, в.о. директора навчально-наукового медичного інституту, старший викладач Яремчук Ольга Миколаївна, кандидат біологічних наук, доцент Чеботар Лариса Дмитрівна, кандидат біологічних наук, доцент Гільмутдінова Марія Шамілівна, провідний фахівець Борохова Надія Дмитрівна, а також заочний аспірант кафедри Козаєва Ріта; співробітники кафедри анатомії, клінічної анатомії, патоморфології та судової медицини: завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор Черно Валерій Степанович, кандидат біологічних наук, доцент Пшиченко Вікторія Вікторівна, докторант, кандидат медичних наук, доцент Френкель Юрій Давидович; завідувач кафедри гігієни, соціальної медицини, громадського здоров'я та медичної інформатики, доктор медичних наук, професор Зюзін Віктор Олексійович; кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Ларичева Олена Миколаївна.

Всього присутніх: 11 осіб.

Порядок денний:

Презентація дисертаційної роботи заочної аспірантки кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Ріти Козаєвої на тему: «Механізми алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді,

та їхня корекція поліфенолами» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Дисертація виконана на базі Чорноморського національного університету імені Петра Могили.

Науковий керівник: проректор з науково-педагогічної роботи та питань розвитку, професор кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили, доктор медичних наук, професор Клименко Микола Олексійович.

Рецензент: Ларичева Олена Миколаївна, кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

Слухали: доповідь заочної аспірантки кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Ріти Козасвої.

Вельмишановний голову! Вельмишановні колеги!

За підрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), надмірне вживання алкоголю є третім за значенням фактором ризику для життя у розвинутих країнах світу. Тривале вживання алкоголю призводить до ушкодження та дисфункції слинних залоз, що збільшує ризик розвитку карієсу та патології пародонта.

До порушень структури та функції слинних залоз, як відомо, призводить низка соматичних захворювань, розвиток яких включає (як ланку патогенезу) системну запальну відповідь. Так, сіалози та сіалоаденіти виявляються при метаболічному синдромі, атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті 2-го типу, ожирінні.

Всі ці хвороби, як і алкогольна інтоксикація, за сучасними уявленнями, характеризуються гіперактивацією редокс-чутливих транскрипційних чинників, зокрема ядерного фактора капа бі (NF-κB).

Але механізми розвитку, у тому числі молекулярно-біологічні, запально-дистрофічних розладів слинних залоз при надмірному споживанні алкоголю на тлі системної запальної відповіді залишаються нез'ясованими.

Певні перспективи у патогенетичній корекції системної відповіді при хронічному запаленні можуть бути пов'язаними з використанням поліфенолів – біофлавоноїдів та похідних стильбену, здатних модулювати активність редокс-чутливих транскрипційних чинників з подальшим пригніченням пакетної експресії генів, що кодують прозапальні цитокіни, гострофазові білки, ефектори оксидативно-нітративного стресу, матриксні металопротеїнази тощо.

Проте ефективність поліфенолів як засобів патогенетичної терапії алкогольного ураження СЗ залишається недослідженою.

Метою цієї роботи було з'ясування закономірностей розвитку алкогольного ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та експериментальне обґрунтування застосування поліфенолів як засобів патогенетичної терапії.

Експериментальна частина дисертаційного дослідження виконана на 56 щурах лінії Wistar масою 205-220 г.

Розподіл тварин за групами експерименту наведено на слайді. Алкогольне ураження слинних залоз відтворювали шляхом внутрішньошлункового (через зонд) введення 40 %-го розчину етанолу в дозі 24 мг/кг двічі на день протягом 14 діб. Для моделювання системної запальної відповіді використовували ліпополісахарид *Salmonella typhi*. Для дослідження використовували піднижньощелепні слинні залози, які вилучали під інгаляційним наркозом.

Поліфеноли – куркумін, епігалокатехін-3-галат, кверцетин і ресвератрол вводили внутрішньошлунково разом з 40%-м розчином етанолу у добових дозах, що відповідають даним літератури.

Імуноферментні та біохімічні методи дослідження наведено на слайді. Концентрацію цитокінів, а саме інтерлейкінів 6 і 10, фактора некрозу пухлин-альфа та С-реактивного протеїну в сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Для оцінки функціонального стану піднижньощелепних слинних залоз у їх гомогенаті визначали концентрацію аквапорину 5 (AQP5) імуноферментним методом.

Інші показники визначали у гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз за допомогою спектрофотометрії.

Отримані результати статистично обробляли.

Введення ліпополісахариду вірогідно збільшує в сироватці крові вміст інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин-альфа та зменшує концентрацію протизапального інтерлейкіну-10.

Застосування алкоголю суттєво не впливає на вміст прозапальних цитокінів, але збільшує концентрацію інтерлейкіну-10.

Введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується зростанням вмісту інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин-альфа, що перевищує такий при окремому введенні ліпополісахариду та етанолу.

Введення ліпополісахариду, на відміну від алкоголю, вірогідно збільшує в сироватці крові вміст С-реактивного протеїну.

Проте застосування алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді призводить до істотного зростання концентрації С-реактивного протеїну у більшій мірі, ніж це відбувається при окремому введенні ліпополісахариду та етанолу.

За умов окремого застосування ліпополісахариду та алкоголю у тканинах слинних залоз вірогідно збільшується продукція супероксидного аніон-радикала NADPH-залежними мікросомальними монооксигеназами, NADH-залежним дихальним ланцюгом мітохондрій і NADPH-оксидазою фагоцитів.

Поєднане введення зазначених чинників супроводжується більш значним зростанням вироблення супероксидного аніон-радикала всіма

електронно-транспортними системами, що ми досліджували, порівняно з результатами груп з окремим введенням ліпополісахариду та етанолу.

Окреме застосування ліпополісахариду та алкоголю у тканинах слинних залоз істотно підвищує загальну NO-синтазну активність за рахунок індукційної ізоформи. Активність конститутивних ізоферментів NO-синтази значно зменшується.

Ця тенденція зберігається при дії алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. За цих умов активність індукційної ізоформи NO-синтази вірогідно перевищує результати груп з окремим введенням ліпополісахариду та етанолу.

У разі окремого та поєданого застосування ліпополісахариду та алкоголю суттєво зменшується індекс спряження конститутивних NO-синтаз у тканинах слинних залоз, що вказує на роз'єднання субодиниць цього ферменту зі створенням умов, коли замість оксиду азоту генерується супероксидний аніон-радикал.

Одночасне збільшення вироблення супероксидного аніон-радикала та індукційного синтезу оксиду азоту супроводжується утворенням високотоксичного пероксинітриту. Концентрація цієї сполуки у тканинах слинних залоз значно зростає при окремому та, особливо, при поєданому застосуванні ліпополісахариду та алкоголю.

Значного збільшення за цих умов також зазнає концентрація у тканинах слинних залоз S-нітрозотіолів, що також є «депо» оксиду азоту.

Зростання індукторів оксидативно-нітрозативного стресу закономірно позначається на активності перекисного окиснення ліпідів.

Окреме застосування ліпополісахариду та алкоголю у тканинах слинних залоз істотно підвищує концентрацію в них вторинних продуктів пероксидації, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою.

У разі відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді також суттєво збільшується приріст цих сполук за час інкубації в прооксидантному буферному розчині. Це вказує на значне падіння потенціалу ферментативних і низькомолекулярних антиоксидантів у тканинах слинних залоз.

Введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується більшим вмістом ТБК-активних сполук у гомогенаті слинних залоз порівняно з результатами груп з окремим введенням ліпополісахариду та етанолу. Це вказує на більш інтенсивний перебіг пероксидного окиснення в цьому випадку.

Значною складовою антиоксидантного потенціалу слинних залоз є функціонування ферментів – супероксиддисмутази та каталази.

Але, якщо відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується зменшенням активності цих ферментів, то окреме введення етанолу, навпаки, збільшує їх активність.

Введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді вірогідно зменшує в гомогенаті слинних залоз активність

супероксиддисмутази порівняно з групами з окремим введенням ліпополісахариду та етанолу.

Окреме відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та застосування алкоголю викликають вірогідне зменшення в гомогенаті слинних залоз активності α -амілази та концентрації аквапорину-5, що вказує на порушення екскреції слинними залозами білків та води.

Введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується більш значним зменшенням в гомогенаті слинних залоз активності α -амілази та вмісту аквапорину-5, тобто ще більш погіршує процес екскреції слинними залозами білків та води.

Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєданого введення етанолу та ліпополісахариду вірогідно знижує концентрацію в крові прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6. Такі зміни є характерними і для дії природного стильбену ресвератролу.

Застосування куркуміну, епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту зменшує концентрацію в сироватці в крові реактанта гострої фази запалення – С-реактивного протеїну. Водночас відмічається вірогідне підвищення вмісту протизапального цитокіна – інтерлейкіну-10. Подібна дія також є характерною для ресвератролу.

Введення куркуміну, епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, також як і ресвератролу, за умов експерименту вірогідно знижує продукцію супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та дихальним ланцюгом мітохондрій.

При застосуванні всіх поліфенолів, що досліджувалися, значно зменшувалася активність індукцибельної ізоформи NO-синтази, збільшувалася активність конститутивних ізоформ цього ферменту.

Водночас куркумін, епігалокатехін-3-галат і кверцетин, також як і ресвератрол, збільшували за умов експерименту концентрацію в слинних залозах активних форм нітрогену – пероксинітритів і S-нітрозотіолів.

За цих умов закономірно зменшується концентрація в гомогенаті слинних залоз вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів та їх приросту за час інкубації у прооксидантному буферному розчині, що свідчить про збільшення у слинних залозах антиоксидантного потенціалу.

Зростання антиоксидантного потенціалу підтверджується збільшенням при введенні поліфенолів активності супероксиддисмутази та каталази.

Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) значно покращує показники функціонального стану піднижньощелепних слинних залоз при поєданому введенні алкоголю та ліпополісахариду, збільшуючи активність α -амілази та вміст аквапорину-5.

Подібна дія також є характерною для ресвератролу.

Таким чином, введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді викликає ще більше зростання прозапальної гіперцитокінемії та гострофазної реакції, що перевищує відповідні значення при окремому введенні ліпополісахариду та етанолу.

Такі зміни супроводжуються більш вираженими ознаками оксидативно-нітрозативного стресу у тканинах слинних залоз. Застосування поліфенолів за умов експерименту вірогідно знижує ознаки системної запальної відповіді, а також обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах слинних залоз, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції супероксидного аніон-радикала, активності індукбельної ізоформи NO-синтази, концентрації активних метаболітів азоту, обмеженням утворення вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів. За цих умов у тканинах слинних залоз істотно покращується спряження конститутивних NO-синтаз, антиоксидантний потенціал і функціональний стан цих органів (збільшується активність α -амілази та концентрація аквапорину-5).

На висновках дозвольте не зупинятися, оскільки вони роздані всім присутнім.

Дякую за увагу!

Рецензентом надано позитивну рецензію.

На запитання здобувачкою надано вичерпні відповіді.

В дискусії взяли участь: доктор медичних наук, професор Черно Валерій Степанович, доктор медичних наук, професор Зюзін Віктор Олексійович, кандидат медичних наук, доцент Френкель Юрій Давидович, кандидат біологічних наук, доцент Пшиченко Вікторія Вікторівна, кандидат біологічних наук, доцент Чеботар Лариса Дмитрівна, кандидат біологічних наук, доцент Гільмутдінова Марія Шамілівна.

ВИСНОВОК

1. Актуальність теми. Споживання спиртних напоїв неминуче впливає на органи порожнини рота, змінює транспортування різних сполук через слизову оболонку, викликає порушення слинних залоз (СЗ) і ксеростомію. Нещодавно показано, що вплив етанолу на СЗ проявляється змінами морфометричних показників як їхніх кінцевих відділів, так і вивідних проток. Проте системна запальна відповідь (SIR) при «низькоступеневому», «низькорівневому», «безмовному» запаленні притаманна не лише метаболічному синдрому, а й має патогенетичне значення у розвитку цілої низки захворювань – атеросклерозу, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, нейродегенеративних розладів, остеопорозу, раку тощо. Всі ці захворювання супроводжуються розвитком запально-дистрофічних процесів у СЗ.

Останнім часом повідомляється про роль гіперактивації редокс-чутливих транскрипційних чинників у прогресуванні системних проявів хронічного дифузного запалення, а також у розвитку патології СЗ. Але механізми розвитку, у тому числі молекулярно-біологічні, запально-дистрофічних захворювань СЗ при надмірному споживанні алкоголю на тлі системної запальної відповіді залишаються нез'ясованими.

Певні перспективи у патогенетичній корекції системної відповіді при хронічному запаленні можуть бути пов'язані з використанням поліфенолів – біофлавоноїдів та похідних стильбену, здатних модулювати активність редокс-чутливих транскрипційних чинників з подальшим пригніченням

пакетної експресії генів, що кодують прозапальні цитокіни, гострофазові білки, ефектори оксидативно-нітрозативного стресу (ОНС), матриксні металопротеїнази тощо. Проте ефективність поліфенолів як засобів патогенетичної терапії алкогольного ураження СЗ залишається недослідженою.

2. Тема дисертації на здобуття ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради Чорноморського національного університету імені Петра Могили (протокол № 14 від 12.11.2020 р.).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертація виконана як самостійний фрагмент науково-дослідницької 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.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Здобувачкою особисто проаналізовано наукову літературу з питань, що досліджувалися, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи. Спільно з науковим керівником розроблено програму досліджень. Разом зі співавторами, які вивчали інші органи та процеси, проведено експериментальні дослідження на тваринах. Самостійно виконано аналіз отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, інтерпретацію одержаних результатів, формулювання висновків, написання наукових статей.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота виконана з використанням експериментальних, біохімічних і математико-статистичних методів. В експерименті була використана достатня для отримання вірогідних результатів кількість лабораторних тварин. Представлені авторкою положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень. Методи дослідження та експериментальні моделі є адекватними для вирішення завдань, визначених у роботі. Статистичну обробку отриманих результатів проведено в повному обсязі, їх вірогідність не викликає сумнівів.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом № 61 від 17.03.2023 р., перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Ріти Козаєвої та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені належним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою). Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено.

Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених здобувачкою досліджень. Достовірність результатів підтверджується протоколами статистичної обробки.

7. Висновок комісії з питань біомедичної етики. При роботі з тваринами здобувачка дотримувалася вимог «Європейської конвенції щодо

захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006 р.), Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Дотримання цих вимог засвідчено висновком комісії з питань етики Чорноморського національного університету імені Петра Могили (протокол № 19 від 14 березня 2023 р.).

8. Наукова новизна роботи. Авторкою вперше показано, що введення алкоголю на тлі LPS (ліпополісахарид)-індукованої SIR супроводжується більш значним зменшенням у гомогенаті ПСЗ активності α -амілази та концентрації аквапоріну-5, ніж це відбувається у групах з окремим введенням LPS та застосуванням 40 %-го етанолу. Вперше доведено, що введення куркуміну, біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) та ресвератролу за умов поєданого введення 40%-го етанолу та LPS суттєво обмежує розвиток ОНС в тканинах СЗ, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів), активності індукбельної ізоформи NO-синтази, концентрації активних метаболітів азоту (пероксинітритів і S-нітрозотіолів), обмеженням утворення вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів. За цих умов у тканинах ПСЗ покращується спряження cNOS, антиоксидантний потенціал, активність супероксиддисмутази та каталази, а також показники функціонального стану слинних залоз (збільшується активність α -амілази та концентрація аквапоріну-5).

9. Теоретичне значення. Дисертаційна робота розв'язує 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.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертаційна робота викладена на 171 сторінці комп'ютерного набору, містить 53 рисунки та 3 таблиці. 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. Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 зі змінами, внесеними наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

11. Практичне значення роботи. Результати досліджень розширюють і доповнюють існуючі уявлення про механізми алкогольного ураження СЗ на тлі системної соматичної патології, що супроводжується системною запальною відповіддю.

Результати роботи обґрунтовують можливості патогенетичної терапії патології СЗ при їх алкогольному ураженні за умов SIR поліфенолами (куркуміноїдами, флавоноїдами та стильбеноїдами) та доводять доцільність

подальшого доклінічного та клінічного дослідження куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу як протекторів СЗ.

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.

12. Повнота опублікування результатів дисертації. Результати дослідження опубліковано в 11 друкованих працях, 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. Серед статей 2 роботи опубліковано у журналах, що реферуються міжнародною наукометричною базою “Scopus”. Тобто, повнота опублікування результатів дисертації повністю відповідає п.п. 8 і 9 Постанови КМ № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 341 від 21.03.2022).

13. Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися 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 молодих учених «Медична наука – 2022» (Полтава, 2 грудня 2022 р.).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kozaeva R, Klymenko MO, Kostenko VO. Resveratrol inhibits reactive oxygen and nitrogen species formation in rats' salivary glands and their functions under alcohol exposure and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *PharmacologyOnline*. 2021;3:106-115. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

2. Козаєва РС, Клименко МО, Костенко ВО. Ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь обтяжує розвиток окисно-нітрозативного стресу в слинних залозах щурів при їх алкогольному

ураженні. Фізіол. журн. 2021;67(6):60-67. DOI: 10.15407/fz67.06.060 (*Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку*).

3. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. Wiadomości Lekarskie. 2022;75(3):685-690. DOI: 10.36740/WLek202203121 (*Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку*).

4. Козаєва РС, Клименко МО. Вплив поліфенолів на пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в піднижньощелепних слинних залозах при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(6): 45-50. DOI: 10.26693/jmbs07.06.045 (*Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку*).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Козаєва РС. Зміни цитокінового спектру та ліпопероксидації в крові та слинних залозах у щурів за умов моделювання алкогольного сіалозу та хронічного дифузного запалення. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 126 - 127.

6. Костенко ВО, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Поліфенол епігалокатехін-3-галат як засіб корекції метаболічних наслідків системної запальної відповіді. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна). Харків: ХНМУ; 2021. С. 74. (*Внесок дисертантки – одержання результатів щодо впливу епігалокатехіну-3-галату на окисний метаболізм у тканинах ПСЗ при алкогольній інтоксикації на тлі SIR*).

7. Козаєва РС. Показники окисно-нітрозативного стресу в механізмах алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 90-91.

8. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169. (*Внесок дисертантки – одержання результатів щодо впливу*

кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на показники SIR у сироватці крові та вільно радикальні процеси у тканинах ПСЗ при алкогольній інтоксикації на тлі SIR).

9. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. *(Внесок дисертантки – одержання результатів щодо впливу кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на вміст цитокінів та С-реактивного протеїну в сироватці крові при алкогольній інтоксикації на тлі SIR).*

10. Козаєва РС., Клименко МО. Вплив ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу та функцій слинних залоз щурів за умов впливу алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: тези доповідей V науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 17 листопада 2022 р.). Харків: Вид-во НФаУ, 2022. С. 187-188. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

11. Козаєва РС. Вплив ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука - 2022»: матеріали (Полтава, 2 грудня 2022 р.). Полтава, 2022. С. 37-38

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Ріта Козаєва, громадянка Федеративної Республіки Німеччина (нім. Bundesrepublik Deutschland), 1964 року народження, освіта вища, у 1990 році закінчила стоматологічний факультет Полтавського медичного стоматологічного інституту (зі спеціальності «Стоматологія») у м. Полтаві, Україна. У 1990-1991 р.р. пройшла інтернатуру за спеціальністю «Лікар стоматолог-терапевт» у м. Миколаєві, Україна. У 1991-1993 рр. працювала у приватній стоматологічній клініці в м. Владикавказі (РФ). У 1993 р. переїхала до Німеччини на постійне проживання. У 1995-1999 рр. працювала в приватній стоматологічній клініці доктора Віхманн в м. Штутгарті (лікар-стоматолог загального напрямку), у 1999-2002 рр. - в університетській клініці м. Гейдельберг (науковий співробітник кафедри ортопедичної стоматології), у 2002-2004 рр. - в приватній ортодонтичній клініці доктора Лайза, м. Хайльбронн (лікар-ортодонт), з 2004 р. до цього часу – у приватній клініці в м. Баден-Баден.

З жовтня 2020 р. до 10 квітня 2023 р. навчалася в заочній аспірантурі на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України (м. Миколаїв). За період навчання у аспірантурі здобувачка набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні

компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії зі спеціальності 222 – Медицина, оволоділа технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментів на тваринах, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оригінальних наукових публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з експериментальної та клінічної медицини. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень. Публікації та дисертаційна робота Ріти Козаєвої не містять неправомірних текстових та інших запозичень.

Рекомендації щодо офіційного захисту. На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуку рецензента учасники семінару вважають, що дисертаційна робота заочної аспірантки Ріти Козаєвої на тему «Механізми алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді, та їхня корекція поліфенолами» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка 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. 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), та може бути представлена до офіційного захисту зі спеціальності 222 – Медицина.

Рекомендований склад разової спеціалізованої вченої ради:

Голова ради

Зюзін Віктор Олексійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гігієни, соціальної медицини, громадського здоров'я та медичної інформатики Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

Офіційний рецензент

Чеботар Лариса Дмитрівна, кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

Офіційні опоненти

Регада Михайло Степанович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України;

Шевченко Олександр Миколайович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. Д.О.

Альперна Харківського національного медичного університету МОЗ України;

Ерошенко Галина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри біології Полтавського державного медичного університету МОЗ України.

Висновок прийнято одногосно.

Голова засідання,
завідувачка кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології, кандидат біологічних наук, доцент

Ольга Корольова

Секретар засідання,
провідний фахівець кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології

Надія Борохова