Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U004216

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 04-12-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Моргун Євген Олександрович
2. Yevhen O. Morhun

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCHID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: ОП 51167 Освітньо-наукова програма підготовки докторів філософії в Українській медичній стоматологічній академії за спеціальністю 222 – Медицина

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: КОМУНАЛЬНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ПОЛТАВСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ОНКОЛОГІЧНИЙ ДИСПАНСЕР ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ"

Код за ЄДРПОУ: 02008951

Місцезнаходження: вул. Миколи Дмітрієва, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності: Комунальна

Сфера управління: Держадміністрація

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 11449

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченка, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченка, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76, 76.03, 76.03.53

Тема дисертації:

1. Експериментальне обґрунтування поєднаного впливу протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-□B та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді

2. Experimental justification of the combined effect of antitumor agents – inhibitors of transcription factors NF-□B and AP-1 – with Nrf2 inducers in the pathogenetic therapy of systemic inflammatory response

Реферат:

1. У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв’язання наукового завдання, що полягає у з’ясуванні ефективності застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-□B та AP-1 у комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків. Виявлено, що застосування специфічних інгібіторів прозапальних транскрипційних факторів бортезомібу та SR 11302 після курсового введення ліпополісахариду Salmonella typhi достовірно знижує вміст церулоплазміну – маркера СЗВ – у сироватці крові щурів (на 23,3% і 24,5% відповідно, P<0,001). Препарати нормалізують співвідношення індуцибельної та конститутивної активності NO-синтази (зменшення індуцибельної активності на 42,7% і 44,7%, P<0,001; збільшення конститутивної – у 2 рази, P<0,02), знижують концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних

сполук) у крові та підвищують її антиоксидантний потенціал. Бортезоміб сприяє частковому відновленню активності аргінази, що свідчить про його потенційну роль у корекції метаболізму L-аргініну. Натомість SR 11302 чинить пригнічувальний вплив на загальну активність аргінази. Показано, що редокс-чутливі транскрипційні фактори NF-□B та AP-1 відіграють важливу роль у патогенезі порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму, асоційованих із системною запальною відповіддю. Введення бортезомібу та SR 11302 за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді достовірно знижує концентрацію глюкози в сироватці крові (на 30,9%, P<0,001 і 21,5%, P<0,05 відповідно), а також вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (на 30,3% і 24,7% відповідно, P<0,001) і тригліцеридів (на 30,1% і 25% відповідно, P<0,001). Застосування специфічного індуктора сигнального шляху Nrf2–ARE – диметилфумарату – та природного індуктора – кверцетину – на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді знижує у сироватці крові концентрацію церулоплазміну (на 19,1% і 22,1% відповідно, P<0,001), активність індуцибельної ізоформи NO-синтази (на 38,0% і 33,3% відповідно, P<0,001), підвищує активність її конститутивних ізоферментів (у 2 рази, P<0,01 і P<0,02 відповідно), знижує інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів і підвищує антиоксидантний потенціал крові. Фактор транскрипції Nrf2 виконує виражену захисну функцію у разі розвитку метаболічних порушень, асоційованих із системною запальною відповіддю. Вперше виявлено, що поєднане застосування бортезомібу з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE (диметилфумаратом або кверцетином) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді призводить до нормалізації концентрації церулоплазміну в сироватці крові, що свідчить про синергічну протизапальну дію таких комбінацій. Також комбінація бортезомібу з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE чинить вираженіший вплив на синтез оксиду азоту, ніж монотерапія, за рахунок пригнічення індуцибельної ізоформи NO-синтази та активації аргіназного шляху метаболізму L-аргініну. Найбільш помітне зниження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у крові спостерігається при поєднаному введенні бортезомібу з кверцетином. Вперше показано, комбінація препаратів – бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином – за умов моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді значно покращує ліпідний профіль крові, забезпечуючи більш ефективне зниження концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів у сироватці порівняно з монотерапією кожним із препаратів. Вперше виявлено, що поєднане інгібування транскрипційного фактора AP-1 (із застосуванням SR 11302) та активація захисного сигнального шляху Nrf2–ARE (за допомогою диметилфумарату або кверцетину) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді зумовлює виражені протизапальні та антинітрозативні ефекти. Комбінація SR 11302 з диметилфумаратом, на відміну від його поєднання з кверцетином, не посилює антиоксидантну дію за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді Вперше показано, комбіноване введення SR 11302 з індукторами транскрипційного фактора Nrf2 – диметилфумаратом і кверцетином – за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді забезпечує вищу ефективність у зниженні концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів у сироватці крові щурів порівняно з монотерапією. Крім того, комбінація SR 11302 із кверцетином сприяє нормалізації рівня глюкози та підвищенню вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові.

2. This dissertation presents a theoretical generalization and proposes a solution to a scientific problem, which consists in assessing the effectiveness of using antitumor agents – specifically, inhibitors of the transcription factors NF-□B and AP-1 – in combination with inducers of the Nrf2–ARE signalling pathway, as a strategy for pathogenetic therapy of systemic inflammatory response (SIR) and its associated metabolic consequences. This study demonstrated that administration of specific inhibitors of pro-inflammatory transcription factors – bortezomib and SR 11302—following repeated injections of Salmonella typhi lipopolysaccharide significantly reduced serum ceruloplasmin levels, a biomarker of systemic inflammatory response (SIR), by 23.3% and 24.5%, respectively (P<0.001). Both agents normalized the balance between inducible and constitutive nitric oxide synthase (NOS) activity, showing a 42.7% and 44.7% reduction in inducible NOS activity (P<0.001) and a twofold increase in constitutive NOS activity (P<0.02). They lowered the concentration of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) in the blood and enhanced total antioxidant capacity. Bortezomib contributed to the partial

restoration of arginase activity, suggesting a potential role in L-arginine metabolism correction, while SR 11302 exhibited a suppressive effect on total arginase activity. The study showed that redox-sensitive transcription factors NF-κB and AP-1 play a significant role in the pathogenesis of carbohydrate and lipid metabolism disorders associated with SIR. Under LPS-induced conditions, both bortezomib and SR 11302 significantly reduced serum glucose levels, by 30.9%, P<0.001 and 21.5%, (P<0.05), respectively, as well as very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) by 30.3% and 24.7%, (P<0.001), and triglycerides by 30.1% and 25%, (P<0.001). The administration of dimethyl fumarate, a specific Nrf2–ARE pathway inducer, and quercetin, a natural inducer, under conditions of LPS-induced SIR resulted in a reduction in serum ceruloplasmin levels, by 19.1% and 22.1%, respectively (P<0.001), suppressed inducible NOS activity by 38.0% and 33.3%, respectively (P<0.001), and enhanced constitutive NOS isoform activity (twofold increase, P<0.01 and P<0.02, respectively). These agents also reduced in lipid peroxidation intensity, and elevated overall antioxidant capacity. The transcription factor Nrf2 was found to perform a pronounced protective function in the metabolic disturbances associated with SIR. This study provides the first evidence that combining bortezomib with Nrf2–ARE pathway inducers (dimethyl fumarate or quercetin) yields a synergistic anti-inflammatory response under LPS-induced SIR, as confirmed by normalization of serum ceruloplasmin levels. These combination exert a more pronounced effect on nitric oxide synthesis than monotherapy through concurrent suppression of iNOS activity and stimulation of the arginase-dependent L-arginine pathway. The most significant reduction in lipid peroxidation intensity was observed under the combined administration of bortezomib and quercetin. This is the first demonstration that such combinations, bortezomib and dimethyl fumarate, or bortezomib and quercetin, significantly improves the blood lipid profile in LPS-induced SIR, achieving more effective reductions in serum VLDL-C and triglyceride concentrations compared to monotherapy. This study also provides the first evidence that combined inhibition of AP-1 using SR 11302 and activation of the Nrf2–ARE protective signaling pathway via dimethyl fumarate or quercetin under SIR conditions exerted potent anti-inflammatory and anti-nitrosative effects. However, the combination of SR 11302 with dimethyl fumarate, unlike its combination with quercetin, did not enhance the antioxidant effect under SIR conditions. This study is the first to demonstrate that the combined administration of SR 11302 with Nrf2 inducers – dimethyl fumarate and quercetin – under LPS-induced SIR conditions resulted in superior reductions in serum VLDL-C and triglycerides compared to monotherapy. Moreover, the combination of SR 11302 and quercetin contributes to glucose normalization and increased serum HDL-C levels.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. Heliyon. 2023 Apr;9(5):e15551.
- Моргун ЄО, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних факторів на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(4):212-218.
- Моргун ЄО, Соловйова НВ. Вплив поєднаного застосування модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів AP-1 і Nrf2 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025; 25(1):128-133.

- Morhun YeO, Kostenko VO, Mishchenko AV, Solovyova NV. Bortezomib and quercetin as effective modulators of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response and metabolic disorders. Modern medical technology. 2025;17(2):132-139.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0124U000092

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Соловйова Наталія Веніамінівна

2. Natalia V. SOLOVIOVA

Кваліфікація: к. мед. н., доц., 14.03.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-5167-2729

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченка, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Клименко Микола Олексійович

2. Mykola O. Klymenko

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-7671-1891

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Чорноморський національний університет імені Петра Могили

Код за ЄДРПОУ: 23623471

Місцезнаходження: вул. 68 Десантників, Миколаїв, Миколаївський р-н., 54003, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Вастьянов Руслан Сергійович
2. Ruslan S. Vastyanov

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-8585-2517

Додаткова інформація: Scopus Author ID – https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6603654689; ResearchGate – https://www.researchgate.net/profile/Rooslan-Vastyanov

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010801

Місцезнаходження: Валіховський провулок, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Микитенко Андрій Олегович
2. Andrii O. Mykytenko

Кваліфікація: д. мед. н., доц., 14.03.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-4205-2699

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченка, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Непорада Каріне Степанівна

2. Karine S. Neporada

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.03.04

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0001-5430-346X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Полтавський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 43937407

Місцезнаходження: вул. Шевченка, Полтава, Полтавський р-н., 36011, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Єрошенко Галина Анатоліївна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Єрошенко Галина Анатоліївна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Прихідько Олена Олексіївна
Реєстратор	Юрченко Тетяна Анатоліївна
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна