

ВІДГУК

офіційного опонента доктора біологічних наук, професора кафедри медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України **Яремчук Ольги Зеновіївни** на дисертаційну роботу **Ліпкан Наїри Георгіївни** «Імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія галузі знань 09 – Біологія.

Актуальність теми дисертаційної роботи. На сьогоднішній день хронічна серцева недостатність є однією з найактуальніших медичних проблем через її поширену розповсюдженість, високий рівень інвалідизації та смертності, а також значні витрати на лікування хворих. В патогенезі хронічної серцевої недостатності одну з провідних ролей відіграє оксидативний стрес, який характеризується дисбалансом в системі прооксиданти/антиоксиданти, в бік надмірного утворення прооксидантів та послаблення антиоксидантної ланки захисту. Існує достатня кількість досліджень, які демонструють підвищення рівня показників системної запальної реакції у хворих з серцево-судинними захворюваннями, проте даних саме відносно пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка недостатньо і деякі з них є суперечливими, що і спонукало автора до проведення досліджень з метою вивчення імуно-біохімічних факторів формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності. Поряд з цим суперечливість літературних даних про роль системи нітроген (II) оксиду (NO) у хворих з хронічною серцевою недостатністю залишається недостатньо вивченою, зокрема, активація індукцибельної ізоформи синтази нітроген (II) оксиду (iNOS), яка експресується переважно в імунокомпетентних клітинах внаслідок чого у системний кровотік потрапляє велика кількість продуктів

NO-синтазної реакції — цитруліну та NO, який є важливим регулятором багатьох біологічних процесів в організмі.

Отже, дослідження є актуальним, має теоретичну цінність і практичну спрямованість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана в рамках комплексних науково-дослідних тем кафедри біології Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя «Дослідження біохімічних механізмів біологічної активності фізіологічно-активних речовин. Біохімічні механізми розвитку патологічних станів та дії біологічно активних речовин за цих умов» (реєстраційний номер 0119U100157) (2019-2022 рр.), «Стан функціональних систем в умовах формування адаптаційних реакцій та ефектів біологічно активних сполук за цих умов» (реєстраційний номер 0123U100614) (2023-2027 рр.). Здобувачка є співвиконавицею даних науково-дослідних робіт.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна. Актуальність наукових досліджень згідно вибраної теми добре обґрунтована як в теоретичному, так і в практичному аспекті. На основі сформульованої мети роботи автором поставлена низка завдань для проведення досліджень.

Положення дисертаційної роботи ґрунтуються на результатах обстеження 149 хворих із хронічною серцевою недостатністю, які були розділені на підгрупи залежно від наявності фібриляції передсердь, стадії хронічної серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду лівого шлуночка, давності захворювання та діагнозу. Формування клінічних груп, використані методики відповідають поставленій меті та завданням дослідження і відображають сучасний науково-методичний рівень досліджень.

Всі висновки й рекомендації ґрунтуються на результатах, які статистично оброблені й мають необхідну ступінь достовірності, що свідчить з наведених таблиць фактичних даних.

У дисертації Ліпкан Н.Г. вперше продемонстровано взаємозв'язок між показниками імунозапальної активації та оксидативного стресу хворих із хронічною серцевою недостатністю.

Вперше продемонстровано можливість використання рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові як маркера наявності імунної активації та оксидативного стресу, які зумовлюють прогресування основного серцево-судинного захворювання та хронічної серцевої недостатності, а також розвиток різних коморбідних станів, зокрема порушення функціонування нирок.

Вперше продемонстровано однонаправленість змін вмісту цитруліну у мононуклеарних клітинах крові та сироватці крові у здорових осіб та у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

На основі отриманих даних вперше продемонстровано можливість використання рівня цитруліну в мононуклеарних клітинах крові як показника, який може характеризувати активність iNOS у хворих із хронічною серцевою недостатністю.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Встановлені авторкою нові дані доповнюють існуючі уявлення щодо біохімічних механізмів розвитку хронічної серцевої недостатності. Результати, отримані у даній роботі, створюють підґрунтя для застосування в клінічній лабораторній діагностиці показника вмісту цитруліну в культурі мононуклеарних клітин для оцінки активації індукцибельної NO-синтази. Рівень цитруліну в сироватці крові також може бути використаний в якості маркера раннього порушення функції проксимальних каналців нирок.

Дисертаційна робота Ліпкан Н. Г. має виражену практичну спрямованість.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя під час викладання навчальних курсів «Фізіологія людини і тварин», «Системна фізіологія», «Основи патофізіології».

Повнота викладення матеріалу дисертації у наукових публікаціях. Результати дисертаційного дослідження викладено у 11 наукових працях, серед них 4 статті в фахових наукових виданнях МОН України (кат. Б) та 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових міжнародних і всеукраїнських конференцій. Зміст опублікованих робіт повністю відображає основні положення дисертації та її суть.

Дані про відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності. У дисертаційній роботі Ліпкан Наїри Георгіївни «Імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності» ознак плагіату та порушень академічної доброчесності не виявлено.

Характеристика структури та змісту роботи, її завершеність та відповідність встановленим вимогам. Дисертація написана українською мовою та включає: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, список літературних джерел і додатки.

У *вступі* обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету та завдання, вказано методи дослідження, висвітлено наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи. У розділі відображено особистий внесок автора, та відомості про апробацію результатів на наукових конференціях.

Перший розділ містить огляд літератури, де проаналізовано дані вітчизняних і зарубіжних авторів щодо проблематики дисертаційного дослідження. Зазначено, що аналіз доступних літературних джерел вказує на недостатній рівень висвітлення даних про патогенетичні взаємозв'язки оксидативного стресу з іншими ланками патогенезу хронічної серцевої недостатності.

Другий розділ містить інформацію про дизайн дослідження, а також про методи дослідження, які дозволили вирішити поставлені завдання відповідно до мети дисертаційного дослідження.

В третьому, четвертому та п'ятому розділах представлені власні результати досліджень. Третій розділ містить 2 частини. Він включає аналіз рівня прозапальних цитокінів та функціонального стану моноцитів у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. В результаті проведених досліджень встановлено підвищення рівня прозапальних цитокінів в крові пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що свідчить про імунозапальну активацію, а також продемонстровано зростання цитокінопродукуючої здатності мононуклеарних клітин крові в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, як спонтанної, так і індукованої. Отримані результати свідчать про активацію оксигенозалежного метаболізму цих клітин внаслідок імунозапальної активації. Четвертий розділ дослідження складається з двох підрозділів і описує результати дослідження показників про- та антиоксидантних систем, а також вмісту цитруліну як в сироватці крові, так і в культурі мононуклеарних клітин периферійної крові. В результаті проведених досліджень встановлено збільшення продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів на фоні зниження активності ензимів антиоксидантного захисту у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Це свідчить про розвиток оксидативного стресу, причому процеси вільнорадикального окиснення протеїнів переважають над ліпідами. Також виявлено зниження активності ензимів антиоксидантного захисту. З огляду на те, що активність ензимів антиоксидантного захисту знижується в меншій мірі порівняно із зростанням продуктів вільнорадикального окиснення протеїнових та ліпідних молекул, очевидно, що оксидативний стрес розвивається в першу чергу за рахунок зростання утворення прооксидантів. Зростання вмісту цитруліну в культурі мононуклеарних клітин крові може свідчити про активацію iNOS, що є наслідком системного запального процесу. П'ятий розділ містить результати дослідження показників структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки. Результати проведених досліджень демонструють, що стадія хронічної серцевої недостатності, а також функціональний клас впливають на показники гемодинаміки і лежать в

основі порушень скорочувальної функції серця і формування характеру клінічного протікання захворювання. Зі збільшенням стадії хронічної серцевої недостатності та функціонального класу відбувається зниження скоротливої здатності лівого шлуночка, збільшення порожнин серця, зниження толерантності до фізичних навантажень. При аналізі впливу давності розвитку симптомів хронічної серцевої недостатності на показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показники гемодинаміки, встановлено, що аналізовані показники погіршуються вже на ранніх термінах хронічної серцевої недостатності, і залишаються такими незалежно від давності розвитку симптомів серцевої недостатності.

Розділ, присвячений узагальненню результатів дослідження, включає в себе порівняльний аналіз отриманих даних та даних літературних джерел з питань, що розглядаються в дисертаційній роботі.

На основі проведених досліджень сформульовано 4 висновки, які повною мірою відображають результати роботи.

Дискусійні положення та зауваження до дисертації. Однак, незважаючи на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи в контексті дискусії до роботи Ліпкан Н. Г. є зауваження та запитання.

Згідно з сучасною науковою термінологією «оксид азоту» – «нітроген (II) оксид», «ферменти» – «ензими», «вільні радикали кисню» – «активні форми Оксигену», «супероксид кисню» – «супероксиданіон радикал».

У порядку дискусії хотілося б почути від авторки відповіді на наступні запитання:

1. Який механізм участі NO в патогенезі хронічної серцевої недостатності?
2. Якими методами можна оцінити стан системи NO і чому ви обрали визначення цитруліну?
3. Через які механізми оксидативний стрес може сприяти зниженню скоротливої функції серця?

Наведені зауваження принципово не впливають на загальну позитивну оцінку

представленої до захисту дисертаційної роботи.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам, які висуваються для присудження ступеня доктора філософії. Дисертаційна робота Ліпкан Наїри Георгіївни на тему «Імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія галузі знань 09 – Біологія є завершеною науковою працею, у якій викладено теоретичне узагальнення ролі системної імунозапальної активації та оксидативного стресу в патогенезі хронічної серцевої недостатності та продемонстровано функціональний взаємозв'язок між реакціями системного імунітету, інтенсивністю оксидативного стресу, активацією iNOS у мононуклеарних клітинах крові.

Дисертаційна робота Ліпкан Наїри Георгіївни на тему «Імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності» за своєю актуальністю, науково-теоретичним рівнем, новизною, практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44), а Ліпкан Наїра Георгіївна заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія галузі знань 09 – Біологія.

Офіційний опонент:

доктор біологічних наук, професор,
професор кафедри медичної біохімії
Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського
МОЗ України

Особистий підпис
Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету



О. З. Яремчук