

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Ліпкан Наїри Георгіївни «Імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 09 – Біологія, за спеціальністю 091 – Біологія

### **1. Актуальність теми дисертаційної роботи.**

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є важливою медико-соціальною проблемою сьогодення через велику розповсюдженість, ранню інвалідизацію та високу смертність, значні економічні витрати на лікування та реабілітацію хворих. Епідеміологічні дослідження засвідчують, що поширеність ХСН серед дорослого населення знаходиться в діапазоні 1,5-5,5 % і значно зростає з віком - перевищуючи 10 % у осіб старше 70 років. Серед пацієнтів з маніфестованою ХСН приблизно половина помирає в перші чотири роки, а при тяжкій формі – протягом року. Несприятливі прогнози у пацієнтів з ХСН до певної міри асоціюються з невирішеністю питань патогенезу та фармакотерапії даного кардіоваскулярного ускладнення.

Попередні дослідження засвідчили важливу роль оксидативного стресу в патогенезі ХСН. Показано, що дисбаланс між прооксидантними та антиоксидантними системами супроводжується гіперпродукцією активних форм кисню, що, в свою чергу, стимулює запальну відповідь, яка включає надмірне утворення прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  та IL-6. Проте потребує подальшого вивчення питання щодо взаємозв'язку показників оксидативного стресу та імунозапальної активації у пацієнтів з систолічною дисфункцією лівого шлуночка залежно від різних чинників, а саме статі, стадії ХСН, наявності фібриляції передсердь та тривалості захворювання.

Виходячи з вищенаведеного, дисертаційна робота Ліпкан Наїри Георгіївни є актуальною, своєчасною та присвячена вирішенню важливого завдання біології та медицини, а саме ролі імунозапальних порушень та оксидативного стресу в механізмах розвитку ХСН.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.**

Дослідження було виконане 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.).

## **3. Наукова новизна одержаних результатів.**

На основі проведених досліджень було показано існування тісних взаємозв'язків між активацією імунної системи та формуванням оксидативного стресу за ХСН. Імунозапальна реакція може як запускати формування оксидативного стресу, так і поглиблювати його розвиток за ХСН.

Вперше встановлено, що у пацієнтів з ХСН реєструється імунозапальні порушення, про що свідчить вірогідне зростання в сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6, а також їх спонтанної та мітоген-активованої продукції мононуклеарами. Виразність імунозапальної активації була вищою у пацієнтів на ХСН за фракції викиду лівого шлуночка  $\leq 35$  %, тривалості захворювання більше 24 місяців, наявності фібриляції передсердь та дилатаційної кардіоміопатії.

За результатами НСТ-тесту показано, що на тлі ХСН фіксується зростання спонтанної та пірогенал-індукованої активності моноцитів, а також зменшення їх функціонального резерву, що тісно корелює з тривалістю захворювання, величиною фракції викиду, наявністю гіпертонічної хвороби та дилатаційної кардіоміопатії.

В роботі показано, що за ХСН реєструється активація вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів на тлі зниження активності антиоксидантної ферментної ланки. Встановлено, що виразність оксидативного стресу чітко

залежить від статі, функціонального класу та стадії ХСН, тривалості захворювання, наявності гіпертонічної хвороби та дилатаційної кардіоміопатії.

Дисертанткою вперше показано зміни рівня цитруліну в сироватці крові та мононуклеарах, як маркера активності індукцибельної ізоформи NO-синтази, за ХСН залежно від різних чинників (статі, тривалості хвороби, серцевого ритму, фракції викиду та ін).

#### **4. Наукове та практичне значення.**

Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження Ліпкан Наїри Георгіївни полягає у розширенні сучасних наукових уявлень щодо чинників формування ХСН, а саме ролі імунозапальних порушень, про-антиоксидантного дисбалансу, розладів у системі L-аргінін / NO та змін функціональної активності моноцитів.

Практичне значення роботи є беззаперечним, адже дисертанткою обґрунтовано необхідність дослідження вмісту цитруліну в сироватці крові та в мононуклеарах у хворих на ХСН з метою характеристики активності індукцибельної NO-синтази, оцінки ступеня важкості захворювання та ризику несприятливого прогнозу.

Практичне значення також підтверджується впровадженням матеріалів дисертації в навчальний процес при викладанні дисциплін біолого-медичного спрямування.

#### **5. Повнота викладення матеріалу дисертації у наукових публікаціях.**

Основні положення та висновки дисертаційного дослідження в повній мірі відображенні у публікаціях здобувача – загалом опубліковано 4 статті у фахових наукових виданнях України (категорії Б). Апробація матеріалів дисертації засвідчена публікацією 7 тез доповідей на фахових вітчизняних наукових форумах різного рівня.

#### **6. Ступінь обґрунтованості наукових положень.**

Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні, відрізняється послідовним та системним викладом матеріалу на

основі відповідного наукового обґрунтування. Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, викладених у дисертаційній роботі базуються на достатньому фактичному матеріалі. В дисертаційній роботі використані сучасні методи дослідження, які відповідають поставленій меті, завданням дослідження, забезпечують їх повну реалізацію, отримання вірогідних результатів та обґрунтованих висновків.

#### **7. Структура та зміст дисертації, її завершеність та відповідність встановленим вимогам.**

Виклад матеріалу в дисертації послідовний та логічний, написаний українською мовою, структурно відповідає існуючим вимогам. При оформленні дисертації здобувач скористалася загально-прийнятими рекомендаціями і складається з анотацій, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел та додатків.

В анотації у стислій формі наведені основні результати дослідження із акцентом на наукову новизну та практичне значення роботи. Анотація подана державною та англійською мовами, містить список публікацій за темою дослідження і за змістом відповідає дисертації.

У вступі дисертантка висвітлює актуальність проблеми, чітко формулює мету та завдання дослідження, відзначає зв'язок з плановими науково-дослідними роботами установи, особистий внесок у виконання роботи, наводить інформацію про апробацію результатів дослідження, кількість публікації та структуру дисертації.

В розділі «Огляд літератури» наведені дані аналізу великої кількості сучасних джерел інформації, яка присвячена вивченню основних аспектів патогенезу ХСН, ролі імунозапальних порушень та оксидативного стресу. В цьому розділі висвітлені актуальні питання сьогодення, які потребують подальшого вивчення.

В розділі 2 «*Матеріали та методи дослідження*» детально представлена характеристика пацієнтів та схеми проведення досліджень. Досить чітко та лаконічно описані використані в методи дослідження. Застосовані методи є сучасними, відповідають поставленим завданням і забезпечують досягнення встановленої мети. Робота виконана у відповідності до біоетичних норм з дотриманням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України

У третьому розділі дисертаційного дослідження наведені результати оцінки вмісту прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 в сироватці крові, їх спонтанної та мітоген-активованої продукції мононуклеарами, а також показники функціональної активності моноцитів у хворих на ХСН залежно від наявності фібриляції передсердь, стадії та функціонального класу ХСН, фракції викиду лівого шлуночка, тривалості захворювання.

У четвертому розділі представлені дані щодо активності антиоксидантних ензимів, рівня маркерів вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів у сироватці крові, а також вмісту цитруліну в сироватці крові та мононуклеарах у хворих на ХСН залежно від різних факторів.

П'ятий розділ містить результати дослідження особливостей структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки при ХСН залежно від статі, наявності фібриляції передсердь, стадії серцевої недостатності, функціонального класу, фракції викиду, давності захворювання та діагнозу.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» проаналізовані отримані результати та обговорені на сучасному науковому рівні із посиланням на достатню кількість вітчизняних та закордонних досліджень.

Чотири висновки логічно і закономірно впливають зі змісту дисертації, відповідають меті та завданням дослідження, мають теоретичне та практичне значення.

Таким чином, представлена дисертація побудована за класичною схемою, зміст та основні складові дисертації відповідають існуючим вимогам на здобуття

ступеня доктора філософії, результати наведено та обговорено грамотно та аргументовано. У цілому дисертація є завершеною науковою працею.

### **8. Дискусійні положення та зауваження до дисертації.**

Загалом, серйозних і принципових недоліків щодо дисертаційної роботи Наїри Георгіївни Ліпкан не виявлено. Разом із загальною позитивною оцінкою роботи дозвольте зупинитися конкретно на зауваженнях, здебільшого рекомендаційного характеру, та побажаннях:

1. У першому завданні роботи вказано на дослідженні особливостей імунозапальної активації при ХСН з урахуванням статті, хоча в третьому розділі дисертації не знайдено жодних даних щодо рівня TNF- $\alpha$  та IL-6 в сироватці крові залежно від статі.

2. У список власних публікацій здобувача необхідно було б включити патент України 57878 (здобувач є співавтором), адже його наявність є важливим підтвердженням практичного значення дисертаційного дослідження.

3. В дисертації не вказано в якому вигляді наведені середні величини досліджуваних показників -  $M \pm m$  або  $M \pm \sigma$ . Не бажано в одній таблиці частину показників представляти у вигляді середнього арифметичного, а іншу у вигляді медіани (табл. 4.1-4.8), або хоча б необхідно зробити відповідні примітки.

4. В розділі третьому порушена нумерація таблиць – після табл. 3.7 іде табл. 3.9. Поряд з цим на ст. 84 та 85 текстові посилання не відповідають змісту таблиць.

5. В розділах власних досліджень не рекомендуються обговорювати отримані результати, це необхідно перенести в розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень».

6. У висновках практично зовсім відсутній цифровий матеріал, який досить необхідний для наочного підтвердження отриманих результатів.

7. У рукопису дисертації є поодинокі орфографічні, граматичні та стилістичні помилки.

