

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата біологічних наук, доцента, доцента кафедри біології Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя Гавій Валентини Миколаївни 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

Актуальність теми дисертаційної роботи. Хронічна серцева недостатність (ХСН) являє собою кінцевий незворотний результат більшості серцево-судинних захворювань та важливою причиною передчасної смерті пацієнтів. Попри значні досягнення останніх десятиріч в області дослідження механізмів розвитку ХСН, пошуку засобів підвищення ефективності діагностики та лікування з метою подовження життя таких хворих, ХСН залишається одним з найбільш несприятливих синдромів, що ускладнює протікання найбільш розповсюджених захворювань серцево-судинної системи.

В зв'язку з цим дослідження причин та механізмів розвитку ХСН залишаються надзвичайно актуальними та покликані сприяти удосконаленню діагностичних підходів, а також пошуку засобів підвищення ефективності лікування цього синдрому.

На підставі результатів низки досліджень на теперішній час передбачається важлива роль оксидативного стресу та запальної реакції в розвитку синдрому ХСН. Вивчення особливостей формування оксидативного стресу та імуно-біохімічних факторів, які приймають участь у його розвитку, в співставленні з показниками функціонального стану серцево-судинної системи, має на меті покращення підходів до діагностики та стратифікації ризиків передчасної смерті у пацієнтів з ХСН.

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.).

Наукова новизна одержаних результатів. Проведені дослідження дозволили зробити висновок про те, що між імунозапальною активацією та підвищенням інтенсивності вільнорадикальних окисних реакцій з розвитком оксидативного стресу в системному кровотоці може існувати взаємозв'язок.

Новим серед результатів проведених досліджень є демонстрація ролі одної з ізоформ NO-синтаз, а саме індукцибельної NO-синтази (iNOS) при ХСН. Проведені дослідження дозволили сформулювати новий методичний підхід – застосування імунокомпетентних клітин крові в якості джерела утворення кінцевого продукту NO-синтазної реакції цитруліну.

Такі ж модельні досліди проведені з визначенням вмісту прозапальних цитокінів після інкубації моноклеарних клітин в поживному середовищі. Таким чином, отримані спільні результати імунозапальної активації при ХСН в умовах оксидативного стресу.

Автором роботи вперше продемонстрована можливість застосування вмісту цитруліну, як маркера імунної активації та кінцевого продукту iNOS-реакції в моноклеарних клітинах при ХСН.

На основі отриманих даних вперше продемонстровано, що формування оксидативного стресу при ХСН відбувається переважно за рахунок більш інтенсивної вільнорадикальної модифікації білкових молекул порівняно з

ліпідами. Враховуючи те, що ступінь зниження активності антиоксидантних ферментів менш виражений порівняно до приросту рівня кінцевих продуктів переокиснення ліпідів та білків в крові, вірогідно, в умовах ХСН оксидативний стрес розвивається, в першу чергу, за рахунок збільшення рівня прооксидантів.

Наукове та практичне значення. В дисертаційній роботі викладено наукове узагальнення ролі системної імунозапальної активації та оксидативного стресу при ХСН. Показаний функціональний взаємозв'язок між ними. Результати наукових досліджень, отримані в роботі, розширюють уявлення про патогенетичні взаємозв'язки між інтенсивністю оксидативного стресу та активністю індукцибельної NO-синтази, активність якої виражається в кількості утворення цитруліну в мононуклеарних клітинах крові. Оцінка активності iNOS-реакції дозволить визначити ступінь важкості основного захворювання, можливість його прогресування, встановити ризик несприятливого його протікання, і тим самим підвищити ефективність лікування пацієнтів з ХСН. Результати дисертаційної роботи можуть стати теоретичною базою для обґрунтування використання в клініко-діагностичних лабораторіях відповідного профіля визначення вмісту цитруліну в мононуклеарних клітинах та сироватці крові.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес при викладанні дисциплін фахової підготовки здобувачів освітніх ступенів Бакалавр, Магістр та Доктор філософії у ЗВО.

Повнота викладення матеріалу дисертації у наукових публікаціях. Результати досліджень викладено у наукових працях, з яких: 4 статті в фахових наукових виданнях МОН України (кат. Б), 2 з яких індексується в міжнародній науковій базі даних Index Copernicus, та 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових міжнародних і всеукраїнських конференцій.

Ступінь обґрунтованості наукових положень. Наукові положення, сформульовані в дисертаційній роботі, обґрунтовані та підтверджені результатами обстеження 149 пацієнтів з ХСН, в роботі використаний комплекс сучасних

клініко-діагностичних, функціональних, імунологічних, біохімічних методів дослідження, що дозволило виконати дослідження на високому сучасному рівні та отримати достовірні, статистично обґрунтовані результати.

Структура та зміст дисертації, її завершеність та відповідність встановленим вимогам. Дисертаційна робота написана українською мовою та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків.

У вступі приведена актуальність обраної теми дослідження, сформульовано мету та завдання, вказані наукові методи дослідження, висвітлено наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи, а також представлені дані про особистий внесок здобувача, апробацію та публікації.

Перший розділ являє собою огляд літератури, в якому проаналізовані дані вітчизняних і зарубіжних авторів за темою дисертаційної роботи. Аналіз літературних даних підтверджує актуальність обраної теми дисертаційної роботи, і водночас вказує недостатність даних про взаємозв'язок оксидативного стресу та імунозапальної активації, а також недостатньо досліджене питання активності NO-синтазних систем при ХСН.

Другий розділ присвячений опису матеріалів та методів дослідження, які були використані в роботі. Викладені схеми формування груп обстежених, клініко-функціональні критерії включення та невключення пацієнтів в дослідження, описані імунологічні, біохімічні, статистичні методи дослідження, використані в роботі.

В третьому, четвертому та п'ятому розділах представлені власні результати досліджень. Третій розділ дослідження складається з двох частин. В ньому приводяться дані змін гуморальної ланки (вміст прозапальних цитокінів) та клітинної ланки імунної системи (функціональний стан моноцитів). Отримані результати демонструють підвищення рівня прозапальних цитокінів в крові

пацієнтів з ХСН, що свідчить про імунозапальну активацію та збільшення цитокінпродукуючої здатності моноклеарних клітин крові, як спонтанної, так і індукованої. Отримані результати дослідження функціонального стану моноцитів свідчать про активацію кисень-залежного метаболізму цих клітин внаслідок імунозапальної активації. Четвертий розділ дослідження складається з двох підрозділів, в яких представлені результати дослідження показників інтенсивності оксидативного стресу за станом про- та антиоксидантних систем. В результаті проведених досліджень показано, що ХСН супроводжується збільшенням вільнорадикальної модифікації білкових та ліпідних компонентів крові на фоні пригнічення активності ферментної ланки антиоксидантного захисту. Виходячи з того, що ступінь зменшення активності антиоксидантної ланки виражена в меншій мірі, ніж ступінь приросту продуктів переокиснення ліпідів та білків, автор припускає, що в цих умовах оксидативний стрес, вочевидь, розвивається за рахунок зростання рівнів прооксидантів.

Проведені дослідження демонструють зростання рівня цитруліну як в сироватці крові, так і в супернатанті після інкубації моноклеарних клітин, що може прямим чином вказувати на активацію iNOS в цих клітинах внаслідок системної запальної реакції низької градації. П'ятий розділ дисертаційної роботи містить результати дослідження показників структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки. Отримані дані свідчать про вплив стадії та функціонального класу ХСН на показники гемодинаміки. Зі збільшенням стадії ХСН та ФК відбувається зниження скоротливої здатності ЛШ, збільшення порожнин серця, зниження толерантності до фізичних навантажень. При аналізі впливу давності розвитку симптомів ХСН на показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця та показники гемодинаміки, встановлено, що аналізовані показники погіршуються вже на ранніх термінах ХСН, і залишаються такими незалежно від давності розвитку симптомів серцевої недостатності.

На основі проведених досліджень сформульовані чотири висновки, які повною мірою відображають результати роботи.

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 Наїра Георгіївна Ліпкан формулює висновки, які повною мірою відображають результати її дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертації. Позитивно оцінюючи роботу Ліпкан Н. Г. в цілому, виникає ряд питань.

1. Яка інформаційна цінність визначення загального вмісту в крові кінцевих продуктів NO-синтазних реакцій (метаболітів NO або цитруліну)?
2. Яка роль теорії імунної активації в патогенезі хронічної серцевої недостатності?
3. Яка роль прозапальних цитокінів у зниженні скоротливих властивостей міокарда та зміні геометричних параметрів (тобто гіпертрофії) серця?

Загальний висновок. Дисертаційна робота Ліпкан Наїри Георгіївни на тему «Імуно-біохімічні фактори формування оксидативного стресу при хронічній серцевій недостатності», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 – Біологія за своєю актуальністю, науково-теоретичним рівнем, новизною постановки та розв'язанням проблем, практичним значенням, є самостійною закінченою науковою роботою, що 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).

Рецензент:

кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри біології
Ніжинського державного університету
імені Миколи Гоголя

Ніжинський державний університет
імені Миколи Гоголя
Підпис Гавій В. М. засвідчую
Провідний фахівець Миколайченко Т.



В. М. Гавій