

## **ВИСНОВОК**

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації «Вплив рівнів синтезу ендogenous сірководню на кардіодинаміку і судинний тонус у хворих на гіпертонічну хворобу», здобувача наукового ступеня доктора філософії

**Кравчука Олександра Миколайовича**

з галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

Фаховий семінар проведений на засіданні відділу фізіології кровообігу із залученням фахівців інших структурних підрозділів Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, протокол № 1 від «29» лютого 2024 року.

### **1. Актуальність теми дослідження.**

Артеріальна гіпертонія займає одне з перших місць у структурі смертності в Україні та світі. Вона є найвагомим чинником розвитку інфаркту міокарда та інсульту. За оцінками ВООЗ, гіпертонією страждає кожен четвертий чоловік і кожна п'ята жінка. Приблизно 90-95% випадків артеріальної гіпертонії відносяться до категорії первинної гіпертонії, яка характеризується появою високого кров'яного тиску без будь-яких очевидних причин. Решта 5-10% випадків артеріальної гіпертонії, яку називають вторинною, симптоматичною гіпертонією, спричиняються хворобами інших органів і систем. Гіпертонічна хвороба є найбільш частим захворюванням, притаманним людям похилого віку. Старіння супроводжується суттєвим ремоделюванням тканин серцево-судинної системи, в основі якого лежать процеси фіброзу, системного запалення, оксидативного і нітрозативного стресу, що в результаті стають причиною розвитку мітохондріальної дисфункції і недостатнього синтезу АТФ. Пошук ефективних засобів корекції мітохондріальної дисфункції при цій патології є нагальним завданням сучасної медико-біологічної науки.

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

Дисертаційне дослідження пов'язане з тематикою науково-дослідних робіт, що виконуються в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, зокрема: «Дослідження ролі сигнальних сполук сірки в реакціях серцево-судинної системи щурів при різних станах організму» (2014-2018, № державної реєстрації 0113U007276), «Дослідження ролі систем сірководню і глутатіону в серцево-судинній реактивності в нормі і патології» (2019-2023, № державної реєстрації 0118U007352).

### **3. Наукова новизна отриманих результатів.**

У дисертаційній роботі вперше встановлено:

- фітопрепарат (часник у капсулах) в ролі донора сірководню здатний підвищувати концентрацію H<sub>2</sub>S в плазмі крові не тільки в залежності від

тривалості вживання, але й від віку пацієнтів з артеріальною гіпертонією;

- доведена антирадикальна та антиоксидантна дія досліджуваного фітопрепарату, що реалізується у зменшенні маркерів ПОЛ, у гальмуванні нітрозативного стресу (дані процеси більш виражені у пацієнтів з гіпертензією старшої вікової групи);

- встановлено наявність протизапального ефекту фітопрепарату незалежно від віку пацієнтів з артеріальною гіпертонією проте в залежності від тривалості його застосування;

- охарактеризовані при гіпертонії ультраструктурні зміни в клітинах крові – тромбоцитах та лейкоцитах;

- розвиток мітохондріальної дисфункції в лейкоцитах при гіпертонії, а також встановлений той факт, що при даній патології має місце виражена активація ультраструктурних ознак мітофагії;

- результати, які вказують на позитивний вплив донора сірководню на ультраструктуру тромбоцитів та мітохондрій в лейкоцитах, з різним ступенем вираженості процесів в залежності від тривалості терапії та віку пацієнтів;

- що PLP у осіб старшого віку з гіпертонією може справляти на досліджувані показники ефект, подібний до отриманого при застосуванні фітопрепарату донора сірководню.

**4. Особистий внесок здобувача** в одержанні наукових та практичних результатів, що викладені в дисертаційній роботі.

Формулювання головної ідеї та концептуалізація дослідження були проведені разом із науковим керівником. Аналіз літератури, теоретичний та науковий пошук були здійснені автором самостійно. Основний масив даних клінічних досліджень були отримані автор отримав самостійно. Морфологічні та біохімічні дослідження та статистичний аналіз даних проводився у співробітництві із співробітниками Інституту фізіології ім. ОО Богомольця НАН України, з якими автор має спільні публікації. Наукові положення, висновки, рекомендації, що виносяться на захист, та висновки дисертаційного дослідження, зокрема ті, що характеризують наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, автором були сформульовано самостійно.

#### **5. Обґрунтованість наукових положень та висновків.**

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації забезпечується кількома чинниками зокрема достовірними, повторюваними результатами клінічних досліджень впливу фітопрепарату та PLP на зниження артеріального тиску у пацієнтів, впливу на біохімічні показники крові та показники вільно радикальних процесів та окисного стресу, а також даних морфологічних досліджень клітин крові. Крім того застосування адекватних біохімічних, розрахункових та статистичних методів дозволило дисертанту запропонувати низку теоретичних висновків і практичних рекомендацій. Зроблені висновки достатньо аргументовані та обґрунтовані і являють собою логічне завершення роботи. Матеріали роботи були повній мірі представлені та обговорені на українських та міжнародних наукових форумах, а

також оформлені в достатній кількості публікацій. Таким чином, винесені на захист положення ґрунтуються на аналізі матеріалів власних досліджень, володіють науковою новизною і пріоритетністю.

## **6. Теоретичне та практичне значення результатів дисертації.**

Отримані в дисертації результати в першу чергу підтверджують роль сірководню в патогенезі артеріальної гіпертонії не лише старшої вікової групи, але і у пацієнтів середньої, працездатної когорти. Також важливим теоретичним і практичним висновком даної роботи є те, що недостатність ендogenous сірководню супроводжується мітохондріальною дисфункцією, хоча залишається нез'ясованим, що є причиною, а що є наслідком. Більше того результати дисертаційного дослідження показують можливість корекції недостатності сірководню за допомогою фітопрепарату часнику, що супроводжується збільшенням вмісту H<sub>2</sub>S в крові пацієнтів. Важливе практичне значення роботи полягає у тому, що на основі отриманих результатів показані можливості використання препарату часнику як для нормалізації зниженого при артеріальній гіпертонії вмісту сірководню, так і у якості м'якого антитромботичного засобу при ознаках гіпертонії і гіперхолестеринемії.

## **7. Перелік публікацій за темою дисертації.**

За результатами досліджень опубліковано 8 наукових праць, у тому числі 4 статті у наукових фахових виданнях (з них 2 статей у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до ОЕСР та/або Європейського Союзу, фахових виданнях України категорії «А», або закордонних виданнях, що входять до WoS або Scopus), 4 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

### **7.1. Статті:**

1.Kravchuk A.N., Rozova E.V. The influence of hydrogen sulfide on the structural characteristics of leukocytes mitochondrial apparatus in patients with arterial hypertension. *Reports of Morphology*. 2019; 25 (4): 30-35. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(4)-05

2.Kravchuk A., Rozova K. Changes in the structural characteristics of platelets and leukocytes in patients with arterial hypertension under the influence of a hydrogen sulfide donor. *EUREKA: HealthSciences*. 2020; (3): 33-40. DOI: 10.21303/2504-5679.2020.001288

3.Кравчук О.М., Гошовська Ю.В., Коркач К.П., Сагач В.Ю. Фітопрепарат часнику знижує артеріальний тиск і зменшує окисний стрес, збільшуючи вміст H<sub>2</sub>S у плазмі крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Фізіол. журн*. 2020; 66 (4): 55-63. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz66.04.055>

4.Kravchuk O.M., Goshovska Y.V., Korkach Y.V., Sagach V.F. Garlic supplement lowers blood pressure in 40-60 years old hypertensive individuals, regulates oxidative stress, plasma cholesterol and protrombin index. *JCardiovascMedCardiol*. 2021; 8 (2): 41-47. DOI. <https://dx.doi.org/10.17352/2455-2976.000168>

## **7.2. Засвідчують апробацію матеріалів дисертаційного дослідження:**

1. Kravchuk A. Features of changes in the mitochondrial apparatus of leukocytes in patients with arterial hypertension when applied with therapeutic purpose of hydrogen sulfur donor. London, UK; 02-06 November, 2020: 310-313.

2. Кравчук О.М. Зміни маркерів окисно-нітрозативного стресу в плазмі крові пацієнтів з артеріальною гіпертензією після застосування фітопрепарату донора сірководню. Vancouver, Canada; 23-26 November, 2020: 439-453.

3. Кравчук О.М. Вплив попередника утворення сірководню на зміни артеріального тиску та мітохондріальну дисфункцію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. IV International Scientific and Practical Conference "Priority directions of science and technology development". Kyiv, Ukraine; 20-22 December, 2020: 134-140.

4. Кравчук О.М. Порівняльна характеристика впливу донора сірководню та піридоксаль-5-фосфат на функціональні параметри серцево-судинної системи при артеріальній гіпертензії. Наукові тренди постіндустріального суспільства. Суми, Україна, 31 березня, 2023: 255-258

## **8. Рекомендація дисертації до захисту.**

Дисертаційна робота виконана під керівництвом наукового керівника, член-кореспондента НАН України, д. м. н., професора, завідувач відділу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Сагача Вадима Федоровича.

Дисертаційна робота Кравчука О.М. присвячена гіпертонічній хворобі, яка є однією з найбільш поширених соматичних хвороб, особливо серед осіб старшого віку. Необхідно особливо відмітити, що на даний час ця хвороба все частіше зустрічається серед осіб молодого віку і навіть дітей. Висока частота різноманітних супутніх ускладнень призводить до тривалої та стійкої втрати працездатності, зниженню якості життя пацієнтів у цілому, що перетворює цю хворобу важливу медико-соціальну проблему. В цьому контексті подальше вивчення патогенезу даного захворювання, розробка нових методів його лікування та профілактики є актуальною задачею сучасної медицини.

Одним з перспективних напрямків є дослідження ролі сірководню в патогенезі даного захворювання та пошук засобів корекції порушень, пов'язаних із недостатністю ендogenous сірководню. В зв'язку з цим дисертаційна робота Олександра Миколайовича, виконана в дусі класичного клініко-патофізіологічного дослідження, і є беззаперечно актуальною. Наукова новизна дослідження не викликає сумнівів та має логічну завершеність, безумовну перспективність і практичну значимість для медицини.

Дисертація Олександра Миколайовича виконана з використанням сучасних клінічних, лабораторних та функціональних методів дослідження. Чітко сформульованні мета та завдання дослідження, лаконічно викладені результати дослідження та сформулювання висновків. У дисертаційній роботі показано нові, цікаві дані відносно ролі оксидативного та нітрозативного стресу в патогенезі

порушення тону́су судин і кардіогемодинаміки при гіпертонічній хворобі та участі систем сірководню і оксиду азоту в цих процесах. Також, показано наскільки тісно пов'язані патогенетичні механізми порушень судинного тону́су і кардіогемодинаміки з рівнем ендogenous синтезу сірководню, а й обґрунтував можливі шляхи їх корекції з використання фітопрепарату часнику і перидоксаль-5 фосфату. В роботі наведені переконливі дані про антиоксидантну та протизапальну дію даних препаратів. Результати роботи не лише підтверджують те, наскільки складана та багатогранна роль системи сірководню в регуляції функцій серцево-судинної системи, а й наскільки важливі і неоднозначні механізми її взаємодії з системою оксиду азоту.

Заслуговують на увагу отримані дані відносно позитивного впливу донора сірководню рослинного походження на порушення ультраструктури тромбоцитів і мітохондрій лейкоцитів, які є у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. А також залежності вказаних проявів від віку пацієнтів та тривалості курсу терапії.

Висвітлення результатів дослідження у наукових виданнях є достатнім для захисту. За результатами роботи опубліковані 4 статті у міжнародних наукових журналах і 4 матеріали апробаційного характеру.

Розглянувши документи щодо перевірки роботи на плагіат, рецензенти дійшли висновку, що дисертаційна робота Кравчука Олександра Миколайовича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають посилання на відповідні джерела.

Дисертаційне дослідження Кравчука О.М. на тему: «Вплив рівнів синтезу ендogenous сірководню на кардіодинаміку і судинний тонус у хворих на гіпертонічну хворобу» відповідає вимогам на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина за своїми актуальністю, науково-теоретичним рівнем, новизною постановки та розв'язанням проблем, практичним значенням і 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 від 12 січня 2022 р. № 44 та Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах) затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502). Дисертація виконана українською мовою, текстове подання матеріалу відповідає стилю науково-дослідної роботи, змістом та оформленням відповідає встановленим вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40.

Дисертаційна робота Кравчука Олександра Миколайовича «Вплив рівнів синтезу ендogenous сірководню на кардіодинаміку і судинний тонус у хворих на гіпертонічну хворобу» відповідає напряму наукових досліджень освітньо-наукової програми Медицина (Патологічна фізіологія) третього освітньо-

наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України зі спеціальності 222 Медицина, та може бути представлена до захисту.

Враховуючи все вищезазначене, засідання наукового семінару відділу фізіології кровообігу із залученням фахівців інших структурних підрозділів рекомендує Вченій раді Інституту створити разову спеціалізовану вчену раду у наступному складі:

**Голова ради** – д.б.н. Струтинський Руслан Борисович, науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології

**Рецензенти** – к.м.н. Нагібін Василь Сергійович, старший науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології, д.м.н. Маньковська Ірина Микитівна, провідний науковий співробітник відділу гіпоксії.

**Опоненти** – д.м.н., проф. Талаєва Тетяна Володимирівна, завідувача відділом клінічної фізіології та генетики, заступник директора ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України", д.м.н., проф. Шатило Валерій Броніславович, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

**Головуюча на засіданні фахового семінару**

**Відділу фізіології кровообігу**

**к.б.н., ст.н.сп.**

**Юлія ГОШОВСЬКА**

