

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Кравчука Олександра Миколайовича «Вплив рівнів синтезу ендogenous сiрководню на кардіодинаміку і судинний тонус у хворих на гіпертонічну хворобу», що подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» до спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 Інституту фізіології ім. О. Богомольця.

### **Актуальність теми.**

Серцево-судинні захворювання вже протягом тривалого часу займають перше місце у структурі смертності населення не тільки в Україні, а й в цілому світі, включаючи розвинені країни. Враховуючи недосконалість системи медичної статистики в Україні, точно оцінити поширеність серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, важко, проте розрахункові показники ресурсу Global Burden of Diseases (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>) свідчать, що щороку в Україні смертність від серцево-судинних захворювань складає 1022 на 100 000 населення, а показник років життя, втрачених через смерть або непрацездатність – 18 857 втрачених років на 100 000 років у всього населення України.

Артеріальна гіпертензія – захворювання, що повільно розвивається та майже не виявляє себе симптоматично на ранніх стадіях. Зважаючи на низький рівень обізнаності населення України, щодо своєчасного виявлення та попередження хвороб та низьке звернення до лікарів без наявних симптомів, виявлення ранніх стадій гіпертонічної хвороби знаходиться на низькому рівні. Прогресування гіпертонічної хвороби призводить до таких тяжких ускладнень, як інсульт, інфаркт міокарду, гіпертрофія лівого шлуночка, серцева недостатність. Враховуючи все вищезазначене тема пошуку нових механізмів розвитку даного захворювання та шляхів терапевтичного впливу на нього є надзвичайно актуальною в усьому світі.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках наукових програм відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України «Дослідження ролі сигнальних сполук сiрки в реакціях серцево-судинної системи щурів при різних станах організму» (2014-2018, № держ. реєстрації 0113U007276), «Дослідження ролі систем сiрководню і глутатіону в серцево-судинній реактивності в нормі і патології» (2019-2023, № держ. реєстрації 0118U007352).

### **Повнота виконання.**

Результати, описані у дисертаційній роботі, викладені у 4-х наукових публікаціях у фахових періодичних виданнях, включаючи одну українську публікацію та три закордонних. Результати були також апробовані виступами на 4-х фахових конференціях, включаючи одну міжнародну. Висновки біоетичного комітету та наявність інформованої згоди пацієнтів, залучених у дослідження, зазначені у дисертаційній роботі.

### **Наукова новизна.**

Використання фітопрепаратів часнику в ролі донору сірководню, який виступає газовим трансмітером для клітин стінок судин, призводячи в нормі до їх розслаблення, а отже попереджуючи розвиток гіпертонічної хвороби, саме по собі є досить оригінальним малошкідливим та таким, що майже не має побічних ефектів, терапевтичним підходом, що хоча й описаний в наукових статтях, проте переважно з профілактичною метою. В роботі вперше показана залежність ефективності фітопрепарату часнику (часник у капсулах), як донора сірководню, від тривалості вживання і від віку пацієнтів з гіпертонічною хворобою II ст. Антиоксидантна дія досліджуваного препарату більш виражена у старших пацієнтів з гіпертензією. Охарактеризовані ультраструктурні зміни в клітинах крові – тромбоцитах та лейкоцитах, - які вказують на зростання ризику тромбоутворення у пацієнтів при гіпертензії. Продемонстровано, що при даній патології має місце виражена активація ультраструктурних ознак мітофагії. Вперше отримано результати, котрі 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. Нарешті, виявлено, що піридоксаль-5-фосфат (вітамін B6), як кофактор сірководень синтезуючих ферментів, у осіб старшого віку з гіпертонічною хворобою II ст може справляти ефект, подібний до отриманого при застосуванні фітопрепарату донора сірководню.

#### **Ступінь обґрунтування висновків.**

Мета та завдання роботи логічно пов'язані з висновками. Методи, використані у роботі є обґрунтованими та логічними по відношенню до завдань дослідження. Отримані результати також є логічно пов'язаними та достатніми для сформованих висновків.

#### **Теоретичне та практичне значення.**

У даній дисертаційній роботі досліджені механізми впливу газового трансмітера сірководню на перебіг артеріальної гіпертензії у пацієнтів різних вікових груп. Контрольна група також рандомізована за віком. Описані механізми, включаючи окисний стрес, нітрозитативний стрес, мітохондріальну дисфункцію у лейкоцитах, зміни у тромбоцитах, становлять теоретичну вартість роботи.

Нормалізація роботи системи сірководню з огляду на його концентрацію у плазмі крові, а також на його ефекти, включаючи параметри ехокардіографії, яка спостерігалася при застосуванні фітопрепарату часнику в якості донору сірководню, а також при використанні кофактору сірководень-синтезуючих ферментів піридоксаль фосфату, свідчать про важливе практичне значення отриманих результатів з метою потенційного запровадження донорів сірководню та кофакторів ферментів, залучених у його синтез, у клінічну практику.

#### **Структура і обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 150 сторінках. Список літератури є доволі сучасним та відповідає темі роботи. Усі необхідні розділи присутні у дисертаційній роботі та розташовані у логічній і коректній послідовності.

#### **Запитання та зауваження.**

1. «Ремоделювання серця - порушення структури і функції серця у відповідь на пошкодження, перевантаження або втрату частини життєздатного міокарда». Це визначення потребує уточнення, оскільки ремоделювання скоріше є наслідком порушень.
2. Рис. 1.1, 1.3 (без посилання), 1.4 (без посилання), 1.5 надано російською мовою.
3. Чи існують приклади неоантигенів, які утворюються при перед гіпертонічному стані, чи активація неспецифічного захисту (макрофаги, нейтрофіли) є первинною?
4. Стор. 46 «продуціровать» варто замінити на «продукувати».
5. Стор. 56 «клітка» - «клітина».
6. Вказана у новизні роботи протизапальна активність фітопрепарату часника та піридоксальфосфату немає свого відображення у результатах дослідження. Параметри, які опосередковано характеризують запальний процес, визначалися у загально-клінічному аналізі крові (ШОЕ, кількість лейкоцитів). Але вірогідних змін цих параметрів при жодному типі терапії та у жодній віковій групі не спостерігалось.
7. Для підтвердження мітофагії використання лише електронної мікроскопії є недостатнім, бажано також використовувати імуноцитохімічні методи маркування для флуоресцентної мікроскопії. Можливо, є сенс замінити термін мітофагія (аутофагія) на «ультраструктурні ознаки мітофагії», як зазначено у висновках, по всьому тексту роботи.
8. Необхідність використання російських джерел літератури, особливо в такій широкій темі, як гіпертонічна хвороба, є сумнівною.

#### **Висновок.**

Зазначені зауваження не впливають на кінцевий результат. Робота може бути рекомендована до захисту.

Рецензент:

Василь Нагібін, к.м.н.,

Відділ загальної та молекулярної патофізіології

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

nagibin@biph.kiev.ua.

Підпис засвідчую  
Заступник директора



Аук'єнечь О.О.