

## **ВІДГУК**

завідувачки відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України», доктора медичних наук, професора

**Талаєвої Тетяни Володимирівни**

на дисертаційну роботу аспіранта Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

**Кравчука Олександра Миколайовича**

**«Вплив рівнів синтезу ендogenous сiрководню на кардіодинаміку і судинний тонус у хворих на гіпертонічну хворобу»,**

представлену на спеціалізовану вчену раду ID 4967 Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії у галузі 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність проведених досліджень**

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найрозповсюдженішим захворюванням системи кровообігу у світі, а також одним з найголовніших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. В Україні практично 35 % дорослого населення мають підвищений артеріальний тиск (АТ), який часто поєднується з іншими класичними факторами серцево-судинного ризику, що зумовлює високу частоту ускладнень з боку мозку, серця та нирок. Незадовільний контроль АТ на рівні популяції має вкрай несприятливі наслідки щодо поширеності серцево-судинних захворювань та смерті від них. Ураження органів-мішеней, зумовлені гіпертензією, носять переважно судинний характер. Навіть за наявності лише асимптомного ураження серця, судин і нирок у пацієнтів з АГ виявляють ознаки дисфункції ендотелію, прояви якої посилюються паралельно із прогресуванням органного ураження. Збереження структурної та функціональної цілісності ендотелію має важливе значення для підтримки судинного гомеостазу. Ендотелій приймає участь у регуляції процесів запалення, тромбоутворення,

підтримання тону́су судин, проліферації гладеньком'язевих клітин. На сьогодні ендотеліальна дисфункція (ЕД) розглядається як один з найбільш важливих патогенетичних механізмів більшості захворювань серцево-судинної системи. Причинами ЕД можуть бути різноманітні фактори: вік, активні форми кисню, прозапальні цитокіни, модифіковані ліпопротеїни, гіперглікемія, генетичні особливості та ін.

Багатьма дослідниками порушення властивостей ендотелію розглядається як основний механізм становлення АГ, що було встановлено для периферійних, коронарних та ниркових артерій. В розвитку даного патологічного стану важливу роль відіграє зменшення вивільнення оксиду азоту (NO) судинною стінкою, підвищена його деградація, підвищена локальна секреція ендотеліну-1 та порушення його утилізації. Важливо зазначити, що при АГ негативні ефекти порушення продукції NO виходять за межі регуляції судинного тону́су, вони поширюються на нирки і мозок, що сприяє прогресуванню їх ураження при АГ.

Якщо роль NO в патогенезі захворювань серцево-судинної системи добре відома широкому колу дослідників, то далеко не всі поки що мають чітке уявлення щодо патофізіологічної ролі іншої субстанції – сірководню ( $H_2S$ ), що належить до класу так званих газотрансмітерів, або ендогенних газів. Серед великої кількості функцій сірководню особливе місце приділяють його ролі в регуляції рівня АТ. Сірководень синтезується в ендотеліоцитах і гладеньком'язових клітинах судинної стінки, регулює процеси вазорелаксації, має гіпотензивну дію, зменшує рівень реніну в плазмі крові, пригнічує активність ангіотензинперетворюючого ферменту та володіє антиоксидантними властивостями.

Зменшення продукції оксиду азоту та сірководню супроводжується підвищенням тону́су судин та зростанням АТ. Однією з провідних властивостей сірководню є те, що він може ферментативно окислюватися в мітохондріях. Сірководень є першим і фактично єдиним відомим на даний мо-

мент неорганічним субстратом для дихального ланцюга мітохондрій, який може забезпечувати енергію для виробництва АТФ. Застосування донорів сірководню в експериментальних моделях АГ супроводжувалось зниженням рівня АТ, попереджало ураження органів-мішеней, а саме - гіпертрофію та ремоделювання судин і міокарда, ураження нирок, пов'язане з гіпертензією.

Проте значення сірководню у патогенезі АГ до теперішнього часу досліджена вкрай недостатньо. В експериментальних та клінічних умовах останнім часом велика увага приділяється полісульфідним з'єднанням часнику як екзогенному донору сірководню. Припущення про те, що кардіопротекторна роль часнику є наслідком виділення сірководню, знаходить все більше наукових підтверджень, проте вимагає подальшого вивчення в плані визначення характеру залежності між надходженням екзогенного сірководню, його концентрацією у крові, інтенсивністю оксидантного стресу, станом серцево-судинної системи та перебігом гіпертонічної хвороби (ГХ). Аналогічним чином повністю не вирішене питання щодо можливості підвищення вмісту ендogenousого сірководню за допомогою введення кофакторів сірководень-синтезуючих ферментів, як піридоксаль-5-фосфат, та вплив цих змін на рівень АТ та функцію серцево-судинної системи.

Таким чином, дисертаційне дослідження Кравчука О.М., метою якого було вивчення впливу змін рівня синтезу ендogenousого сірководню на маркери окисно-нітрозативного стресу, рівень АТ, структурно-функціональні властивості міокарду, ультраструктуру тромбоцитів та зміни мітохондріального апарату лейкоцитів у пацієнтів різних вікових груп з артеріальною гіпертензією та вплив на дані показники підвищення рівня сірководню під впливом екзогенного його донору, а також кофактору сірководень-синте-

зуючих ферментів безумовно свідчить про актуальність проведеного дослідження.

### **Наукова новизна отриманих результатів, їх теоретичне та практичне значення**

Автором представленого дисертаційного дослідження при обстеженні пацієнтів різних вікових груп з гіпертонічною хворобою отримано нові данні, які доповнюють уявлення щодо впливу змін рівня ендogenous сірководню, викликаного застосуванням його донора – фітопрепарату на основі часнику, а також кофактору сірководень-синтезуючих ферментів - піридоксаль-5-фосфат, на маркери окисно-нітрозативного стресу, клінічні та функціональні показники серцево-судинної системи, ультраструктуру тромбоцитів та зміни мітохондріального апарату лейкоцитів.

В роботі наведено нові дані відносно того, що застосування фітопрепарату (часник у капсулах) в ролі екзогенного донора сірководню супроводжується підвищенням концентрації сірководню в плазмі крові не тільки в залежності від тривалості лікування, але й від віку пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Автор підтвердив наявність ознак оксидативного та нітрозативного стресів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, незалежно від їх віку. Вперше доведена антирадикальна та антиоксидантна дія сірководню при застосуванні його екзогенного донору, що проявлялось зменшенням маркерів оксидативного та нітрозативного стресів.

Вперше охарактеризовані при гіпертензії ультраструктурні зміни в клітинах крові – тромбоцитах та лейкоцитах. Це проявлялось формуванням мітохондріальної дисфункції в лейкоцитах крові, що могло бути причиною порушення енергетичного метаболізму, а також встановлена виражена активація ультраструктурних ознак мітофагії. Ультраструктурні зміни в тромбоцитах крові пацієнтів з гіпертонічною хворобою свідчили про зростання ризику тромбоутворення при даній патології. Застосування

донора сірководню супроводжувалось позитивними змінами на ультраструктуру тромбоцитів та лейкоцитів з різним ступенем вираженості процесів в залежності від тривалості терапії та віку пацієнтів. Автором доведено, що клітинні реакції більш активно та при меншій тривалості впливу донора сірководню виражені у осіб молодшого віку.

З огляду на отримані результати, дане дисертаційне дослідження практично рівною мірою носить як фундаментальний характер, а саме розширяє уявлення про патогенетичні механізми розвитку гіпертонічної хвороби, так і містить дані щодо спрямованості практичного застосування отриманих результатів.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи**

Наукові положення дисертаційної роботи ґрунтуються на широкому та відповідному поставленим задачам застосуванні різних методичних підходів, що використовуються у фізіологічних, медико-біологічних та медичних дослідженнях.

Для вирішення поставлених завдань автором був використаний комплекс сучасних методичних підходів, що дозволило оцінити пул сірководню в плазмі крові та маркерів окисно-нітрозативного стресу, ультраструктуру тромбоцитів та лейкоцитів крові, застосувати методи загальноклінічного обстеження, оцінити показники кардіодинаміки, зміну біохімічних показників крові у осіб контрольних груп та в плазмі крові пацієнтів різного віку з гіпертонічною хворобою. Пацієнти, що були включені у дослідження, проходили повторні обстеження у вихідному стані, через 10 днів застосування стандартної антигіпертензивної терапії, через два тижні та через місяць після застосування препарату – донору екзогенного сірководню. Окрему підгрупу склали пацієнти з гіпертонічною хворобою, що знаходились протягом 14 днів на стандартній антигіпертензивній терапії з

додаванням кофактору сірководень-синтезуючих ферментів - піридоксаль-5-фосфату.

На основі отриманих даних автором проведено адекватні порівняння та обґрунтовані висновки.

Достатній обсяг проведеного дослідження, застосування сучасних стандартизованих методів, математичного статистичного аналізу отриманих даних свідчать про достовірність та достатню обґрунтованість основних положень роботи. Висновки, сформульовані автором, відповідають основним положенням дисертації і випливають із отриманих автором даних та їх аналізу.

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

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

### **Структура і обсяг дисертації, оцінка її завершеності та відповідності встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Кравчука О.М. написана за загальноприйнятою формою у відповідності до вимог МОН України. Робота викладена на 150 сторінках і включає анотації українською та англійською мовами, вступ, розділ власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел. Текст дисертації містить 10 таблиць та 19 рисунків. Список використаних джерел нараховує 226 позицій, з них 47 кирилицею та 179 латиницею.

У вступі визначено основні питання щодо патогенетичних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії, представлені сучасні уявлення про роль сірководню у її формуванні, а також можливість відновлення рівня сірководню за допомогою його екзогенних донорів та вплив лікування на перебіг АГ та зміни серцево-судинної системи, що відбуваються при даній патології.

Обґрунтовано актуальність дисертаційної роботи, визначено мету та завдання дослідження, відзначено зв'язок роботи з основним планом наукової тематики відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, де вона виконувалася; визначена наукова і практична її значимість, особистий внесок здобувача, апробації матеріалів дослідження та публікацій за темою дисертаційної роботи.

У розділі 1 (Огляд літератури) автором детально описані сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку гіпертонічної хвороби, що свідчить про обізнаність автора щодо значимості артеріальної гіпертензії як фактору кардіоваскулярного ризику. На основі сучасних літературних даних представлено роль ендogenous сірководню в розвитку артеріальної гіпертензії та змін серцево-судинної системи. Наведені дані літератури щодо можливості екзогенних донорів сірководню, таких як фітопрепарат на основі часнику, кофактору сірководень-синтезуючих ферментів, як піридоксаль-5-фосфат (вітамін В<sub>6</sub>), відновлювати рівень ендogenous сірководню. Наведені дані літератури повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

У розділі 2 (Матеріали та методи) надана детальна характеристика груп пацієнтів, що були включені у дослідження та практично здорових осіб, методів загальноклінічного обстеження, методів оцінки показників кардіодинаміки, методів вивчення біохімічних показників, електронномікроскопічного та морфометричного вивчення ультраструктури клітин крові, показано, яким чином формувалися групи обстежених пацієнтів, наведено дизайн клінічного обстеження. Застосовані методичні

підходи та статистична обробка отриманих результатів є сучасними та адекватними поставленим завданням.

У розділі 3 (Результати досліджень), що містить 4 підрозділи, представлені основні результати досліджень. В підрозділі 1 проаналізовано зміни вмісту ендogenous сiрководню в плазмі крові пацієнтів різного віку з артеріальною гіпертензією при різній тривалості застосування донора сiрководню у порівнянні з вихідним значенням та рівнем сiрководню після застосування антигіпертензивної терапії. У підрозділі 2 проаналізовано особливості динаміки змін маркерів окисно-нітрозативного стресу в плазмі крові пацієнтів різного віку після різної тривалості застосування донора сiрководню. У підрозділі 3 наведено дані щодо впливу різної тривалості застосування донора сiрководню на ультраструктуру клітин крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в залежності від їх віку. У підрозділі 4 проведено оцінку зміни клінічних та функціональних показників у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в різних вікових групах під впливом донору сiрководню. У цьому ж підрозділі автор приділив увагу впливу застосування піридоксаль-5-фосфату на вміст сiрководню в плазмі крові та на функціональні параметри у пацієнтів з АГ старшої з вікових груп обстежених.

У розділі 4 представлений аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, де здобувач логічно підводить підсумок проведених досліджень, а також окреслює ще не вирішені проблеми та можливі перспективи їх подальшого вирішення.

Завершують роботу висновки й практичні рекомендації, які в повній мірі відповідають поставленій меті і завданням роботи і логічно випливають з проведеного дослідження.



### **Викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях.**

Основні положення дисертаційної роботи в достатній мірі відображені у 4 статтях у фахових наукових виданнях, затверджених МОН України, у тому числі - 2 статті у наукових виданнях країн Євросоюзу, та 4 тезах. Результати дисертаційної роботи доповідалися на 4 наукових форумах (у тому числі з міжнародною участю).

### **Запитання до дисертації.**

1. Чому стандартна антигіпертензивна терапія у обстежених пацієнтів супроводжувалась ще більшим зниженням рівня сірководню у порівнянні з вихідним значенням до призначення лікування?
2. За рахунок яких механізмів додавання до стандартної терапії донора сірководню приводило до зниження рівня загального ХС крові?
3. Наскільки обґрунтованим є заключення, що відмічені позитивні зміни досліджуваних показників є результатом приєднання до стандартної антигіпертензивної терапії донору екзогенного сірководню, так як групи порівняння, що знаходилась тільки на антигіпертензивному лікуванні в дослідженні не було?
4. В групі пацієнтів, що додатково приймали кофактор сірководень-синтезуючих ферментів (піридоксаль-5-фосфату), не відмічалось відновлення концентрації сірководня у крові пацієнтів. Чи є це свідченням, що позитивні зміни, що відмічались у пацієнтів, є результатом інших змін, не пов'язаних з сірководнем?

### **Зауваження до дисертації.**

1. Діагноз пацієнтів досліджуваних груп відрізнявся. Якщо характеризувати пацієнтів 1-ої та 2-ої дослідних груп, то за класифікацією АГ за рівнем АТ у пацієнтів 1-ої групи була ГХ I ступіню, а у пацієнтів 2-ої групи була ГХ II ступіню.

2. У якості стандартної антигіпертензивної терапії використовували подвійну терапію (інгібітори АПФ та бета-блокатори), в той час, як у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів ініціальною терапією лікування ГХ повинна бути подвійна комбінація антигіпертензивних препаратів, до складу якої входять інгібітори АПФ/блокатори рецепторів АТ-II + БКК\діуретики. Бета-блокатори не є пріоритетними препаратами для лікування вперше встановленої ГХ.

Проте ці зауваження в значній мірі є дискусійними, відображують складність проблеми, яка вирішувалась, її новизну і не знижують в цілому позитивної оцінки проведеного дослідження, його наукової та практичної значимості.

### **Загальний висновок.**

Дисертаційна робота Кравчука Олександра Миколайовича «Вплив рівнів синтезу ендогенного сірководню на кардіодинаміку і судинний тонус у хворих на гіпертонічну хворобу», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, змістом та оформленням повністю 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, вимогам до опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 1220 від 23 вересня 2019 року, вимогам щодо оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та відповідає напряму наукових досліджень освітньо-наукової спеціальності Медицина (Патологічна фізіологія) третього освітньо-

наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у галузі 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина».

**Опонент**

**Завідувачка відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України», доктора медичних наук, професора**

**Тетяна ТАЛАЄВА**

**Підпис Т.Талаєвої засвідчую:**

зав. відділом кадрів

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. академіка М.Д.Стражеска НАМН України»



**Наталя АСТАШКІНА**