

Рецензія

провідного наукового співробітника відділу гіпоксії Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України, доктора медичних наук
Маньковської Ірини Микитівни
на дисертаційну роботу
Кравчука Олександра Миколайовича
«Вплив рівнів синтезу ендogenous сірководню 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 теми дисертаційної роботи.

За даними ВООЗ та Європейських організацій поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ) в загальній популяції є дуже значною (30-45%), причому ця поширеність різко зростає у старшій віковій групі населення. Але й до тепер пошук нових ефективних методів лікування та профілактики ГХ залишається високо актуальним. Експериментально доведено (в тому числі в роботах співробітників відділу фізіології кровообігу Інституту фізіології ім. Богомольця НАНУ під керівництвом чл.-кор. НАНУ проф. В.Ф. Сагача), що сірководень грає важливу роль у виникненні артеріальної гіпертензії і розкрито механізми його впливу як на зміни кардіодинаміки і судинного тону, так і на кальцій індуковане відкривання мітохондріальної пори. В той же час, у клінічних умовах мало вивченим є питання відносно застосування речовин та препаратів, які можуть виступати в якості екзогенних донорів сірководню або сприяти його ендogenous синтезу при лікуванні пацієнтів різного віку з ГХ.

Тому вважаю, що тема дисертаційного дослідження О.М. Кравчука «Вплив рівнів синтезу ендogenous сірководню на кардіодинаміку і судинний тонус у хворих на гіпертонічну хворобу» є безперечно актуальною.

Наукова новизна отриманих результатів, теоретичне та практичне значення дослідження.

У дисертаційній роботі вперше встановлено:

- фітопрепарат (часник у капсулах) в ролі донора сірководню здатний підвищувати концентрацію H_2S в плазмі крові не тільки в залежності від тривалості вживання, але й від віку пацієнтів з ГХ;

- доведена антирадикальна та антиоксидантна дія досліджуваного фітопрепарату, що реалізується у зменшенні генерації вільних радикалів кисню та маркерів ПОЛ, а також у гальмуванні нітрозативного стресу;
- вперше продемонстровано ультраструктурні основи розвитку мітохондріальної дисфункції в лейкоцитах при ГХ, а також встановлений факт активації ультраструктурних ознак аутофагії (мітофагії);
- вперше отримано результати щодо позитивного впливу донора сірководню на ультраструктуру тромбоцитів в залежності від тривалості терапії та віку пацієнтів;
- виявлено, що піридоксаль-5-фосфат (PLP) у осіб старшого віку з ГХ може справляти на досліджувані показники ефект, подібний до отриманого при застосуванні фітопрепарату донора сірководню;
- показано, що стимуляція синтезу H_2S шляхом введення кофактора H_2S -синтезуючих ферментів (PLP) суттєво зменшує показники окисно-нітрозативного стресу та збільшує біодоступність NO .

Робота має беззаперечне **теоретичне значення**, оскільки доповнює існуючі уявлення про залучення сірководню у механізми розвитку ГХ. Дані дисертаційного дослідження підкреслюють значення тісно пов'язаних між собою зрушень функцій мітохондрій та розвитку окисно-нітрозативного стресу в патогенезі ГХ. Робота відкриває нові шляхи дослідження препаратів, які можуть виступати в якості екзогенних донорів H_2S чи стимуляторів синтезу ендogenous сірководню і бути корисними для метаболічної терапії ГХ.

Практичне значення роботи полягає у тому, що на основі отриманих результатів показані можливості використання препарату часнику як для нормалізації зниженого при ГХ вмісту сірководню, так і в якості м'якого антитромботичного засобу при ознаках гіпертензії й гіперхолестеринемії. Робота відкриває шляхи для використання фітопрепарату як донора H_2S , а також PLP як стимулятора синтезу ендogenous H_2S в лікуванні не тільки ГХ, а й ішемічної хвороби серця та вікових зрушень у функціонуванні серцево-судинної системи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень та висновків дисертаційної роботи

Автором було опрацьовано та критично оцінено наявні в науковій літературі дані щодо тематики дослідження.

Отримані результати та зроблені висновки цілком обґрунтовані, оскільки були отримані на достатній кількості клінічного матеріалу із застосуванням сучасних та адекватних методів дослідження. Представлені результати коректно статистично оброблені та надані в дисертаційній роботі з використанням табличного та ілюстративного матеріалу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження О.М.Кравчука безпосередньо 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).

Опрацьованість літературних джерел.

Кравчук О.М. ґрунтовно ознайомився з достатньою кількістю сучасних літературних джерел, які переважно належать до останніх років досліджень, про що свідчить огляд літератури. Більш ранні роботи належать лише до основних фундаментальних досліджень.

Під час підготовки та написання дисертаційної роботи опрацьовано 226 наукових публікацій з досліджуваної проблеми.

Відповідність встановленим вимогам щодо оформлення

Представлена дисертаційна робота є завершеною науковою працею, написана за традиційною схемою. Дисертація написана українською мовою на 150 сторінках, складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, матеріалів і основних методів дослідження, розділу власних досліджень, розділу аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, списку із 226 використаних джерел, ілюстрована 19 рисунками і 10 таблицями.

Викладення матеріалу дисертації в наукових публікаціях.

За результатами дисертації було опубліковано 8 друкованих робіт: 4 статті у фахових наукових виданнях, що індексуються у науково-метричних базах Web of science та Scopus, 4 тези доповідей на наукових конференціях в Україні, Великій Британії та Канаді.

Запитання до дисертанта.

1. Як Ви вважаєте – позитивний ефект препарату часнику пов'язаний з прямим впливом сірководню чи опосередкованим - через зміну активності оксиду азоту та активності NO-синтаз?
2. Чи виявлена Вами мітохондріальна дисфункція має однотипний характер і стосується всіх видів лейкоцитів?
3. Як вимірювався вміст гідро перекису водню у плазмі крові?

4. Які протизапальні та імуностимулюючі ефекти сірководню Ви мали на увазі?

Зауваження до дисертації.

1. Оскільки механізми розвитку окисного стресу пов'язані не тільки з гіперпродукцією активних форм кисню, але й зі зменшенням активності систем антиоксидантного захисту, то треба було б в огляді літератури зробити на цьому акцент.
2. Необхідно більш докладно зупинитися на описі використаного в роботі фітопрепарату часнику, його якісному та кількісному складу.
3. Оскільки функції мітохондрій (дихальна та інші) прямо не висвітлені у роботі, то треба було б підкреслити, що мова йшла про морфологічні (ультраструктурні) основи розвитку мітохондріальної дисфункції.
4. При обговорення результатів необхідно більш детально розглянути питання про механізми вікових особливостей при використанні препарату часнику у хворих на ГХ.
5. У розділі «Аналіз і узагальнення результатів» бажано привести узагальнюючу схему за результатами дослідження.
6. Шостий висновок переобтяжений, варто було б його розділити на 2 частини.
7. В роботі зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки.

Проте висловлені зауваження не мають принципового характеру, не стосуються концепції та висновків дисертаційного дослідження і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

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 актуальністю, науковою новизною отриманих результатів методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, обсягом виконаних досліджень, 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 третього освітньо-наукового рівня вищої освіти Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у галузі 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

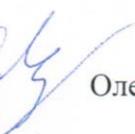
Пров.наук.співр. відділу гіпоксії
Інституту фізіології імені О.О.Богомольця
НАН України,

Доктор медичних наук, професор

 **Ірина МАНЬКОВСЬКА**

Підпис Маньковської І.М. засвідчую.
Заст. директора Інституту
Д.б.н., проф..



 **Олена Лукьянець**